

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

ESTUDIO DE PARÁMETROS DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN  
EL DIAGNÓSTICO DE NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA VERSUS NO  
GLAUCOMATOSA

Tesis doctoral presentada por  
Ana Matilde Matheu Fabra

Directoras  
Ana Rosa Martínez Palmer  
María Montserrat Martín Baranera

Tutor  
Miguel Ramón Castilla Céspedes

Programa de doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas  
Departament de Cirurgia

**UAB**  
**Universitat Autònoma**  
**de Barcelona**

Barcelona, 2024



*Para Jorge, mi apoyo y compañero de viaje incondicional.*

*Para Sergi, Jordi y Javi*

*“Todo parece imposible hasta que se hace”*

*Nelson Mandela*

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra Marta Saint-Gerons, por “adoptarme” en la sección de neuro-oftalmología y compartir conocimientos, ideas y el día a día asistencial. Sin su apoyo y perseverancia no habría podido llevar a cabo este proyecto.

A la Dra Montserrat Martín, mi directora de tesis, por su paciencia, ayuda y rigor científico en todo el análisis estadístico.

A la Dra Ana Martínez Palmer, mi jefa y directora de tesis, por su apoyo incondicional en mi evolución profesional.

Al Dr Miguel Castilla, por la confianza que depositó en mí cuando acabé la residencia.

A todos los compañeros y compañeras del servicio de Oftalmología del Parc de Salut Mar, con los que he compartido penas y alegrías de la profesión durante todos estos años. Especialmente a optometristas, enfermeras, auxiliares y secretarías, por la profesionalidad y ayuda inestimable en la organización y realización de las pruebas de este estudio.

A mi familia, por estar ahí y darme la alegría de vivir.

## ABREVIATURAS

ACG: arteritis de células gigantes

ACP: arterias ciliares posteriores

ACR: arteria central de la retina

AGF: angiografía con fluoresceína

ANR: anillo neurorretiniano

A-OCT: angiografía por tomografía de coherencia óptica

AOD: atrofia óptica dominante

AQP4: acuaporina 4

AUROC: área bajo la curva de características operativas del receptor

AV: agudeza visual

BH: Benjamini and Horschberg

BMO: apertura de la membrana de Bruch (*Bruch's membrane opening*)

BMO-MRW: anchura mínima del anillo a partir de la apertura de la membrana de Bruch (MRW, *minimum rim width*)

CCGPI: capa de células ganglionares y plexiforme interna

CDR: índice excavación/disco (*cup/disc ratio*)

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina

CFNRm: capa de fibras nerviosas de la retina macular

CFNRp: capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar

CG: células ganglionares

CNI: capa nuclear interna

CNO: cabeza del nervio óptico

CRION: neuritis ópticas aisladas recidivantes crónicas

CV: campo visual

D: dioptrías

DPAR: defecto pupilar aferente relativo

DPTL: diferencia de presión translaminar

DS: desviación estándar

EDI-OCT: OCT con imagen de profundidad mejorada (*enhanced depth image*)

EM: esclerosis múltiple  
EMM: edema macular microquístico  
EOT: enfermedad orbitaria tiroidea  
EPR: epitelio pigmentario de la retina  
GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto  
GTN: glaucoma de tensión normal  
HTA: hipertensión arterial  
HTI: hipertensión intracraneal  
HTII: hipertensión intracraneal idiopática  
HTO: hipertensión ocular  
ISNT: inferior superior nasal y temporal  
LA: longitud axial  
LC: lámina cribosa  
LCR: líquido cefalorraquídeo  
LogMAR: logaritmo del mínimo ángulo de resolución  
MD: desviación media  
MLI: membrana limitante interna  
MOG: glicoproteína del oligodendrocito asociada a la mielina  
MOGAD: enfermedad desmielinizante asociada al anticuerpo anti-MOG  
NF: neurofibromatosis  
NMOSD: enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica  
NO: neuritis óptica  
NOC: neuropatía óptica compresiva  
NOG: neuropatía óptica glaucomatosa  
NOHL: neuropatía óptica hereditaria de Leber  
NOIA: neuropatía óptica isquémica anterior  
NOIAA: neuropatía óptica isquémica anterior arterítica  
NOIANA: neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica  
NOIP: neuropatía óptica isquémica posterior  
NONG: neuropatía óptica no glaucomatosa  
OCT: tomografía de coherencia óptica  
ONTT: optic neuritis treatment trial

PCR: proteína C reactiva

PEV: potenciales evocados visuales

PIC: presión intracraneal

PIO: presión intraocular

PSD: desviación estándar respecto al patrón (*pattern standard deviation*)

RM: resonancia magnética

ROC: característica operativa del receptor

SNC: sistema nervioso central

VFI: índice de función visual

VSG: velocidad de sedimentación globular

# ÍNDICE

RESUMEN .....	11
ABSTRACT.....	14
<b>1 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>18</b>
1.1 NERVIÓ ÓPTICO .....	18
1.1.1 Nervio óptico intraocular .....	18
1.1.2 Nervio óptico intraorbitario .....	20
1.1.3 Nervio óptico intracanalicular.....	20
1.1.4 Nervio óptico intracraneal .....	21
1.1.5 Vascularización del nervio óptico.....	22
1.2 CONCEPTO DE NEUROPATÍA ÓPTICA.....	23
1.2.1 Exploración del nervio óptico.....	25
1.3 NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA.....	26
1.4 NEUROPATÍAS ÓPTICAS NO GLAUCOMATOSAS .....	29
1.4.1 Neuritis óptica.....	29
1.4.2 Neuropatía óptica isquémica.....	33
1.4.3 Neuropatía óptica compresiva.....	36
1.4.4 Neuropatía óptica tóxica o nutricional .....	37
1.4.5 Neuropatía óptica hereditaria .....	39
1.4.6 Papiledema .....	41
1.5 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA .....	42
1.5.1 OCT en neuropatías ópticas .....	45
1.5.2 Limitaciones y errores en la OCT.....	49
<b>2 JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>52</b>
<b>3 HIPÓTESIS .....</b>	<b>55</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>56</b>
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	56
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	56
<b>5 METODOLOGÍA .....</b>	<b>57</b>
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	57
5.2 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	58
5.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	59
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	59

5.5	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	61
5.6	PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	62
5.6.1	<i>Exploración clínica oftalmológica</i> .....	62
5.6.2	<i>Campimetría</i> .....	63
5.6.3	<i>Tomografía de coherencia óptica</i> .....	66
5.7	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	73
5.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	75
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
6.1	CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA.....	77
6.2	ANÁLISIS COMPARATIVO DE VARIABLES ENTRE NOG Y NONG.....	79
6.2.1	<i>Variables demográficas y clínicas</i> .....	79
6.2.2	<i>Capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar</i> .....	81
6.2.3	<i>Parámetros morfométricos del disco óptico</i> .....	83
6.2.4	<i>Células ganglionares maculares</i> .....	84
6.2.5	<i>Edema macular microquístico</i> .....	86
6.3	ANÁLISIS COMPARATIVO DE VARIABLES ENTRE NOG Y SUBGRUPOS DE NONG.....	87
6.4	VARIABLES DE OCT CON VALOR PREDICTIVO.....	90
<b>7</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>93</b>
7.1	DE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	93
7.2	DE LOS RESULTADOS.....	95
7.2.1	<i>Características demográficas y clínicas</i> .....	95
7.2.2	<i>Capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar</i> .....	97
7.2.3	<i>Variables morfométricas del disco óptico</i> .....	99
7.2.4	<i>Capa de células ganglionares</i> .....	101
7.2.5	<i>Edema macular microquístico</i> .....	103
7.3	APORTACIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	104
<b>8</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>107</b>
<b>9</b>	<b>FUTUROS ESTUDIOS.....</b>	<b>109</b>
<b>10</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>110</b>
<b>11</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>131</b>
11.1	ANEXO 1. INFORME FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	131
11.2	ANEXO 2. INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	132
11.3	ANEXO 3. ARTÍCULO PUBLICADO.....	137



# RESUMEN

## **Introducción:**

La etiología de las neuropatías ópticas es muy diversa, siendo la más frecuente la glaucomatosa (NOG), que es una de las principales causas de ceguera mundial. Otras causas no glaucomatosas (NONG) incluyen isquemia, inflamación, compresión, toxicidad, nutricional y trauma entre otras.

La atrofia óptica es el estadio final de todas las neuropatías ópticas. Clásicamente la NOG cursa con aumento de la excavación papilar y en las NONG predomina la palidez, pero se ha demostrado que varias NONG pueden presentar un disco óptico excavado, por lo que el diagnóstico diferencial entre ambos grupos de neuropatías puede ser difícil.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen de alta resolución, que proporciona información cuantitativa de la pérdida axonal en las neuropatías ópticas.

## **Justificación científica:**

Existen muchos estudios sobre el diagnóstico de glaucoma y otras neuropatías mediante OCT, pero son pocos los que buscan marcadores que permitan discriminar entre NOG y NONG.

## **Hipótesis:**

Diversos parámetros de OCT se comportan como factores predictores independientes para determinar si una neuropatía es glaucomatosa o no glaucomatosa.

## **Objetivos:**

### Principal:

Identificar qué parámetros de Swept-source (SS) OCT son factores predictores independientes para determinar si una neuropatía es glaucomatosa o no glaucomatosa.

### Secundarios:

Comparar el patrón de afectación de OCT del disco óptico en la NOG y la NONG.

Comparar el patrón de afectación de OCT de células ganglionares (CG) en la NOG y NONG.

Comparar las diferencias de parámetros de OCT entre la NOG y los subgrupos de neuropatía isquémica (NOIANA) y compresiva.

Estudiar la presencia de edema macular microquístico (EMM) en la atrofia óptica.

## **Diseño del estudio:**

Es un estudio observacional, transversal y unicéntrico, de pacientes con atrofia óptica reclutados secuencialmente en los departamentos de glaucoma y neurooftalmología del Parc Salut Mar.

El tamaño muestral fue de 189 pacientes, 133 con NOG y 56 con NONG.

## **Resultados:**

El análisis bivariante entre NOG y NONG mostró diferencias significativas en los cuadrantes inferior y temporal de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp), en la mayor parte de parámetros morfométricos papilares y en el sector superior de las CG. Solo se observó EMM en un paciente con NOG avanzada y en un paciente con NONG avanzada, de causa compresiva.

El análisis comparativo entre neuropatía glaucomatosa, isquémica y compresiva solo mostró diferencias significativas en el cuadrante inferior de la CFNRp entre NOG y NOIANA, y en algunos parámetros morfométricos entre los 3 grupos. No se observaron diferencias significativas en el espesor de CG.

El análisis de regresión logística multivariable mostró que el área papilar, el índice excavación/disco (CDR) vertical, el volumen de la excavación y el sector superior de las CG, junto con la edad, fueron variables predictoras independientes para el diagnóstico de NONG. Todas mostraron una relación inversa con el diagnóstico de NONG excepto el área del disco, que fue directa. Este modelo predictivo alcanzó un AUROC=0,944 (95% CI 0,898-0,991).

### **Conclusiones:**

En la población estudiada, la SS-OCT es útil como prueba adicional en el ámbito clínico para diferenciar entre neuropatía óptica glaucomatosa y no glaucomatosa.

Los parámetros CDR vertical, volumen de la excavación y sector superior de la capa de CG, junto con el área del disco y la edad son variables predictoras independientes para el diagnóstico de NONG.

Los cuadrantes inferior y temporal de la CFNRp presentan diferencias significativas entre la NOG y la NONG en el análisis bivariable, pero no aportan información estadísticamente significativa al ajustar por los parámetros anteriormente mencionados.

El EMM es poco frecuente en la NOG y las NOGN de nuestro estudio y se asocia a atrofia óptica avanzada.

# ABSTRACT

## **Introduction:**

The etiology of optic neuropathies is very diverse, the most frequent is glaucoma (GON), which is one of the main causes of blindness worldwide. Other non-glaucomatous causes (NGON) include ischemia, inflammation, compression, toxicity, nutritional and trauma among others.

Optic atrophy is the final stage of all optic neuropathies. Classically, GON presents with increased papillary excavation and NGON is characterized by pallor, but it has been shown that several NONG can present an excavated optic disc, so the differential diagnosis between both groups of neuropathies can be difficult.

Optical coherence tomography (OCT) is a high-resolution imaging technique that provides quantitative information about axonal loss in optic neuropathies.

## **Scientific justification:**

There are many studies concerning the diagnosis of glaucoma and other neuropathies by OCT, but there are few that look for markers that would allow us to discriminate between GON and NGON.

## **Hypothesis:**

Different OCT parameters behave as independent predictors of whether a neuropathy is glaucomatous or non-glaucomatous.

## **Objectives:**

Main:

To identify which Swept-source (SS) OCT parameters are independent predictors of whether a neuropathy is glaucomatous or non-glaucomatous.

Additional:

To compare the pattern of optic disc OCT involvement in GON and NGON.

To compare the pattern of ganglion cell (GC) OCT involvement in GON and NGON.

To compare the differences in OCT parameters between GON and ischemic (AION) and compressive neuropathy subgroups.

To explore the presence of microcystic macular edema (MME) in optic atrophy.

### **Study design:**

This is a single-center, observational, cross-sectional study of patients with optic atrophy sequentially recruited in the glaucoma and neuro- ophthalmology departments of Parc Salut Mar Hospital.

The sample size was 189 patients, 133 with GON and 56 with NGON.

### **Results:**

Bivariate analyses between GON and NGON groups showed significant differences in the inferior and temporal quadrants of the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL), in most papillary morphometric parameters and in the superior sector of the GCs. MME was observed only in one patient with advanced GON and in one patient with advanced NGON of compressive cause.

The comparative analysis between glaucomatous, ischemic, and compressive neuropathy only showed significant differences in the inferior quadrant of the pRNFL between GON and AION, and in some morphometric parameters between the 3 groups. No significant differences were observed in GC thickness.

Multivariable logistic regression analysis showed that papillary area, vertical cup-to-disc ratio (CDR), cup volume, and superior sector of the CGs, in addition to age,

were independent predictor variables for the diagnosis of NGON. All showed an inverse relationship with the diagnosis of NGON except disc area, which was direct. This predictive model achieved an AUROC=0.944 (95% CI 0.898-0.991).

### **Conclusions:**

In the studied population, SS-OCT is useful as an additional test in the clinical setting to differentiate between glaucomatous and non-glaucomatous optic neuropathy.

The parameters vertical CDR, cup volume and superior sector of the GC layer, along with disc area and age are independent predictor variables for the diagnosis of NONG.

The inferior and temporal quadrants of the pRNFL show significant differences between GON and NGON but do not provide statistically significant information when adjusting for the aforementioned parameters.

MME is rare in GON and NGON in our study and is associated with advanced optic atrophy.



# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 Nervio óptico

Los axones de las células ganglionares de la retina (CG) se distribuyen formando un patrón ordenado hasta el cuerpo geniculado lateral (CGL), donde la mayor parte realiza la sinapsis. El nervio óptico, o II nervio craneal, comprende la porción de estos axones que va desde su agrupación en el polo posterior retiniano hasta el quiasma óptico. Forma parte del sistema nervioso central (SNC) ya que deriva de una evaginación lateral del prosencéfalo embrionario, el tallo óptico. Consecuentemente, sus fibras nerviosas están rodeadas de mielina producida por oligodendrocitos y está rodeado de vainas meníngeas, siendo el único tracto nervioso que abandona la cavidad craneal<sup>1</sup>.

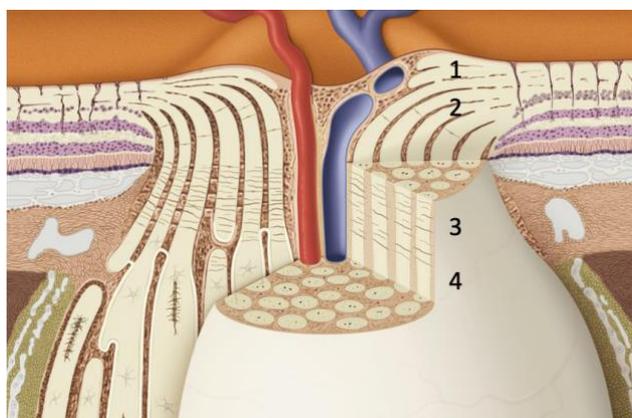
Su longitud varía entre 35-55 mm y el número de axones que lo forman es aproximadamente de un millón, aunque existe gran variabilidad individual<sup>2,3</sup>. Además de los axones, forman también parte del nervio óptico: células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y microglía), tabiques de tejido conectivo y vasos sanguíneos, derivados de ramas de la arteria oftálmica<sup>4</sup>.

Anatómicamente el nervio óptico se divide en 4 porciones: intraocular, intraorbitaria, intracanalicular e intracraneal. En todas ellas las fibras mantienen una organización básica formando haces de varios miles de axones cada uno, rodeados por distintos tejidos, que varían según las diferentes regiones del nervio<sup>1,5</sup>.

### 1.1.1 Nervio óptico intraocular

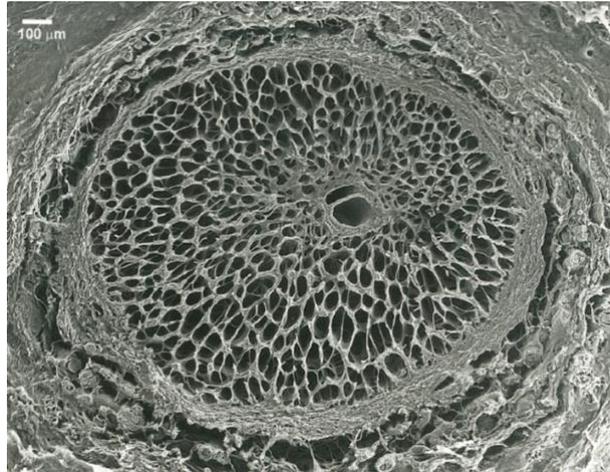
Constituye la porción más anterior, denominada cabeza del nervio óptico (CNO), papila o disco óptico. Tiene una longitud de 1-3 mm y, a su vez, se divide en 4 áreas

topográficas: capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), región prelaminar, región de la lámina cribosa (LC) y región retrolaminar (figura 1). Las diferencias entre estas regiones reflejan los cambios a los que están expuestos los axones de las CGR en su trayecto por este corto y complejo espacio. Estos incluyen cambios en la fuente de irrigación, que pasa de la arteria central de la retina a las arterias ciliares posteriores, en el trayecto, ya que realizan una incurvación de 90° para atravesar la zona rígida de la lámina cribosa, variaciones entre la presión intraocular y la retrobulbar, que generalmente equivale a la presión intracraneal, y la mielinización de las fibras en el límite posterior de la LC<sup>6</sup>.



**Figura 1. Sección longitudinal de la cabeza del nervio óptico.** 1: capa de fibras nerviosas de la retina; 2: región prelaminar; 3: región laminar; 4: región retrolaminar. Adaptación de imagen cedida por Mark Miller, medical illustrator.

La lámina cribosa es una estructura en forma de malla, compuesta por láminas superpuestas de tejido conectivo denso a nivel del canal de apertura de la esclera, que delimitan unos orificios por los que discurren los axones del nervio óptico y los vasos de la circulación retiniana (figura 2). El diámetro de estos poros varía entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ <sup>7</sup>. Las propiedades biomecánicas de la LC hacen que esta región se considere el principal lugar de daño de los axones de las CG en el glaucoma y otras neuropatías ópticas<sup>8</sup>. Se ha postulado que la diferencia de presión translaminar (DPTL) tiene un papel fundamental en la neuropatía óptica glaucomatosa, el papiledema o el síndrome neuro-ocular asociado al vuelo espacial<sup>9</sup>.



**Figura 2. Lámina cribosa humana.** Microscopía electrónica de barrido; tejido nervioso digerido con tripsina. Reproducido de Ramírez JM et al, Glia and blood retinal barrier: effects in ocular hypertension. En: Cardiovascular disease II (p. 123-162) iConcept Press Ltd; 2014

### 1.1.2 Nervio óptico intraorbitario

Se extiende desde el globo ocular hasta el agujero óptico y queda comprendido dentro del cono que forman los músculos rectos extraoculares, en cuyo vértice se encuentra el engrosamiento fibroso del anillo de Zinn (figura 3). Mide aproximadamente 25 mm y tiene un curso sigmoidal, lo que evita su tracción con los movimientos oculares. Esta porción está rodeada por las vainas meníngeas y líquido cefalorraquídeo (LCR), que está sometido a los mismos cambios de presión que en el compartimento intracraneal<sup>10,11</sup>.

### 1.1.3 Nervio óptico intracanalicular

Tiene una longitud de unos 6-10 mm y es la porción del nervio que discurre por el canal óptico, abandonando la órbita en su trayecto hacia el cráneo. El canal está formado por la unión de las alas menores del hueso esfenoides. En esta zona el

nervio se halla firmemente anclado al canal debido a que la duramadre se fusiona con el periostio, haciéndolo susceptible de lesión indirecta en traumatismos contusos frontotemporales, a veces leves <sup>6</sup>.

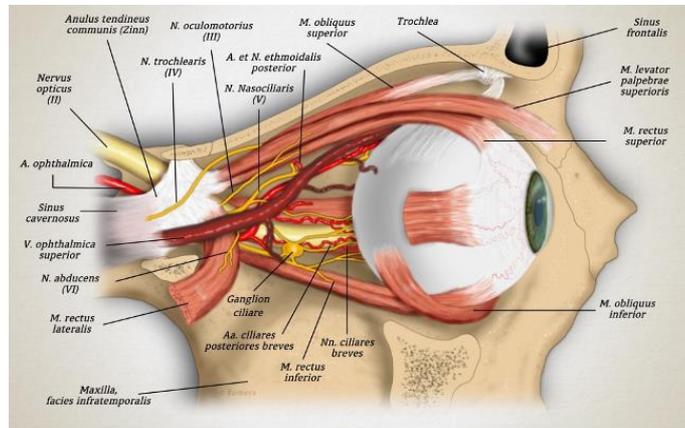


Figura 3. Nervio óptico intraorbitario. Cortesía del Dr. Manuel Romera

### 1.1.4 Nervio óptico intracraneal

Tras atravesar el canal óptico, esta porción, que tiene una longitud de 10-16m, discurre postero-medialmente hasta formar, junto con el nervio óptico contralateral, el quiasma óptico, en el que se produce la decusación de fibras procedentes de la hemirretina nasal de ambos ojos. El segmento intracraneal carece de duramadre, y solo está rodeado de piamadre<sup>6</sup>. La arteria carótida interna discurre lateralmente a esta región del nervio óptico <sup>6,10</sup>.

A partir del quiasma se forman las cintillas o tractos ópticos, que se extienden hasta el cuerpo geniculado lateral, donde se produce la sinapsis de la mayor parte de los axones del nervio óptico. Los axones de los cuerpos celulares del cuerpo geniculado lateral forman las radiaciones ópticas, que terminan en la corteza calcarina del lóbulo occipital (córtex visual). Un porcentaje de axones de las CGR abandona las cintillas antes de llegar al cuerpo geniculado y se dirige al colículo superior y núcleo pretectal, donde interviene en los reflejos pupilares y en

movimientos oculares reflejos. Otros axones finalizan en el núcleo supraquiasmático y están involucrados en la regulación del ciclo vigilia-sueño<sup>12</sup>.

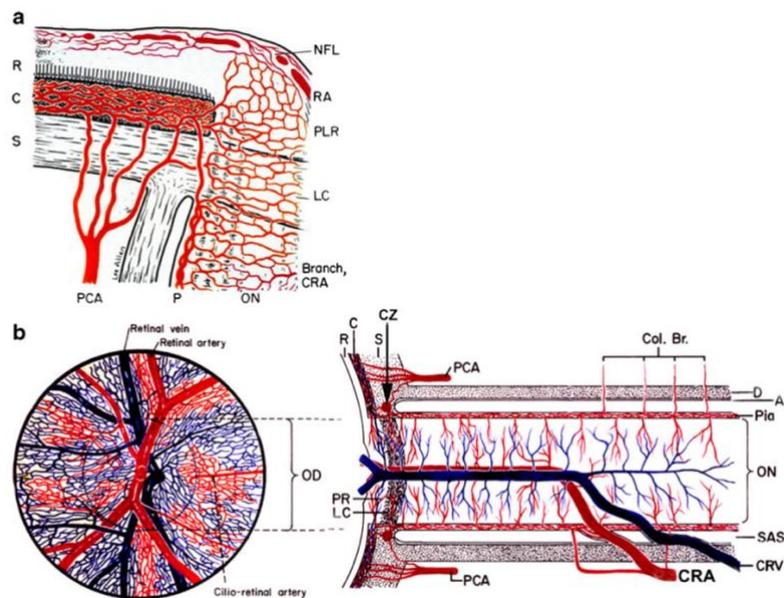
### 1.1.5 Vascularización del nervio óptico

La mayor parte del nervio óptico recibe el aporte sanguíneo de ramas de la arteria oftálmica, primera rama importante de la arteria carótida interna, que atraviesa el canal óptico debajo del nervio óptico. En la órbita la arteria oftálmica da origen a 2 o 3 arterias ciliares posteriores (ACP), aunque puede haber entre 1 y 5<sup>4,6,13,14</sup>, y a la arteria central de la retina (ACR), que perfora el nervio óptico unos 12mm detrás del globo ocular y discurre en su interior<sup>6</sup>. La irrigación del nervio óptico es compleja y además existen importantes variaciones interindividuales, sobre todo a nivel de la CNO<sup>4,6,14</sup>. Los trastornos isquémicos de la CNO, como la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA) son una causa frecuente de neuropatía óptica<sup>15,16</sup>. Asimismo, la insuficiencia vascular a nivel de la CNO tiene un papel importante en la patogenia del glaucoma<sup>4,17</sup>.

La principal irrigación de la CNO proviene de las ACP (figura 4-a), a través de la coroides peripapilar y las ACP cortas, ya sea directamente o a través una anastomosis circular perióptica llamada círculo arterial de Zinn-Haller, que puede ser incompleto o incluso faltar en algunos ojos<sup>14,18</sup>. Los estudios de Hayreh<sup>4,13,14</sup> mediante angiografía fluoresceínica (AGF), han demostrado una irrigación sectorial de la CNO, en concordancia con la distribución segmentaria de la circulación de las ACP, que funcionan como arterias terminales.

La irrigación de la parte del nervio óptico posterior a la CNO (figura 4-b), se produce por un sistema vascular periférico centrípeto de vasos piales. Existe también un sistema axial centrífugo en la parte más anterior del nervio, que procede de ramas de la ACR y se puede extender unos mm por detrás de su lugar de penetración en el nervio óptico<sup>4,10,14</sup>.

El drenaje venoso de la CNO se produce principalmente por la vena central de la retina<sup>6</sup>.



**Figura 4. Representación esquemática de la irrigación sanguínea de: (a) la CNO y (b) el resto el nervio óptico.** Reproducido de: Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies – where are we now? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013; 251(8):1873-84. A= aracnoides; C= coroides; CRA= arteria central de la retina; Col. Br= ramas colaterales; CRV= vena central de la retina; D= droramadre; LC= lámina cribosa; NFL= capa de fibras nerviosas; ON= nervio óptico; P= piamadre; PCA= arteria ciliar posterior; PR, PLR= región prelaminar; R= retina; RA= arteria retiniana; S= esclera; SAS= espacio subaracnoideo.

## 1.2 Concepto de neuropatía óptica

Las neuropatías ópticas son el conjunto de procesos patológicos que afectan a la función y/o la estructura del nervio óptico. Clínicamente se manifiestan por una disminución de agudeza visual (AV) y/o de campo visual (CV), de intensidad muy variable, acompañada de alteraciones en la percepción cromática, defecto pupilar aferente relativo (DPAR) en casos unilaterales o asimétricos, y aspecto variable de la papila en el examen del fondo de ojo <sup>4</sup>.

La etiología de las neuropatías ópticas es muy diversa, siendo la más frecuente la neuropatía óptica glaucomatosa, que es una de las principales causas de pérdida visual irreversible en el mundo. Otras causas incluyen isquemia, inflamación,

compresión, tóxica, nutricional, trauma, infiltración, hereditaria, congénita y papiledema por hipertensión intracraneal<sup>4,19-21</sup>

Las distintas neuropatías ópticas las podemos clasificar también en función de la edad de inicio, la uni o bilateralidad, la forma de presentación clínica, aguda o lentamente progresiva, (tabla 1), o el aspecto inicial de la papila, según presenten inicialmente una papila normal, sobreelevada o atrófica, teniendo en cuenta que la evolución posterior de todas ellas es hacia la atrofia óptica<sup>4,20</sup> .

**Tabla 1 Clasificación de las neuropatías ópticas según su forma de presentación aguda o crónica**<sup>4,20,21</sup>

Neuropatías ópticas agudas	Neuropatías ópticas crónicas
Neuritis	Glaucoma
Isquémica	Compresiva
NOHL	Hereditaria (excepto NOHL)
Traumática	Nutricional
Post radioterapia	Tóxica
Toxicidad por metanol	Papiledema

NOHL= neuropatía óptica hereditaria de Leber

La atrofia óptica o palidez papilar es el estadio crónico o final de las neuropatías ópticas o de los trastornos de la vía óptica pregeniculada. Se manifiesta con cambios en el color y la estructura de la papila asociados a una afectación variable de la función visual<sup>20</sup>. No es por tanto un hallazgo específico y requerirá un estudio detallado mediante anamnesis, exploración y pruebas complementarias para establecer la causa. Hay que tener en cuenta que estos cambios en la papila no se producen de forma inmediata: la presencia de una atrofia óptica permite deducir una duración del proceso superior a las 6 semanas<sup>4,22</sup>.

Patológicamente, la atrofia óptica implica una lesión a nivel de los axones de las CG, con la consecuente degeneración axonal en sentido anterógrado y retrógrado, hasta el soma neuronal<sup>19</sup>. Existe también una degeneración trans-sináptica, por lesiones en la vía visual retrogeniculada, descrita principalmente en lesiones occipitales congénitas o precoces. Aunque clínicamente parece poco aparente,

también se ha demostrado en adultos un adelgazamiento del grosor de la capa de CGR macular mediante OCT en lesiones retrogeniculadas<sup>19,20,23</sup>. Las lesiones retinianas extensas, como la retinosis pigmentaria o la oclusión de la ACR, también producen atrofia óptica consecutiva.

### 1.2.1 Exploración del nervio óptico

La exploración funcional del nervio óptico se realiza mediante la determinación de la mejor AV corregida con refracción, la sensibilidad al contraste, la percepción cromática y el campo visual, cuya evaluación se cuantifica de forma sistemática mediante la perimetría o campimetría.

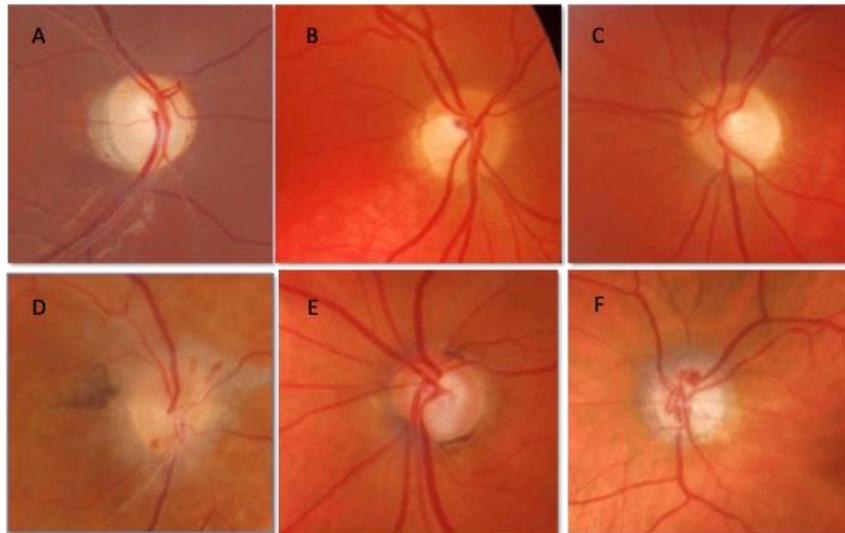
En cuanto a la evaluación estructural, en los últimos 25 años se han producido grandes avances en las técnicas de diagnóstico por imagen del nervio óptico que han revolucionado el enfoque diagnóstico de las neuropatías<sup>24-26</sup>.

El examen de fondo de ojo continúa siendo la forma más rápida y accesible de valorar el disco óptico (figura 5), pero actualmente se pueden obtener imágenes de alta calidad digital del fondo de ojo y de la papila que no precisan dilatación pupilar farmacológica<sup>26</sup>.

La tomografía de coherencia óptica (OCT), es una exploración no invasiva y rápida que permite obtener imágenes transversales de alta resolución de la retina y la CNO. Su uso se ha extendido ampliamente en oftalmología y se está incrementando en neurología. Se describe en otro capítulo.

La resonancia magnética (RM) orbitaria realizada con técnicas de supresión grasa, con contraste y con determinadas secuencias, proporciona una excelente visualización de las porciones intraorbitaria e intracraneal del nervio óptico<sup>24,27</sup>.

Las pruebas electrofisiológicas generalmente no son necesarias para el diagnóstico de la neuropatía óptica, aunque los potenciales evocados visuales (PEV) pueden ayudar a confirmar una neuropatía óptica cuando el diagnóstico es incierto o identificar neuropatías subclínicas en esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes<sup>22</sup>.



**Figura 5. Aspectos fundoscópicos de la atrofia óptica.** A: palidez difusa; B y C: palidez temporal bilateral en atrofia óptica dominante; D: palidez y límites borrosos en papiledema crónico atrófico; E: aumento de excavación vertical en glaucoma crónico; F: palidez y shunt óptico-ciliar en atrofia compresiva por un meningioma esfenoidal. Imágenes de archivo.

### 1.3 Neuropatía óptica glaucomatosa

Actualmente el glaucoma se define como una neuropatía óptica crónica y potencialmente progresiva, en la cual se produce una pérdida irreversible de CG que da lugar a un adelgazamiento focal o generalizado del anillo neuroretiniano junto con un aumento de la excavación en la CNO, y a un defecto correspondiente del campo visual<sup>28</sup>. Tiene una etiología multifactorial, siendo la PIO elevada el principal factor de riesgo, aunque no es imprescindible para el desarrollo de la enfermedad.

Es la neuropatía óptica más frecuente. Se estima que alrededor de 76 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad y se considera la segunda causa mundial de ceguera irreversible<sup>29</sup>. La prevalencia global del glaucoma es del 3,54% entre los 40 y los 80 años; es baja por debajo de los 40 años, aumenta exponencialmente con la edad, y se espera un aumento de la incidencia debido al

envejecimiento progresivo de la población<sup>30</sup>. En un estudio realizado en España, la prevalencia de glaucoma en la población general fue del 2,1%<sup>31</sup>.

Existen múltiples clasificaciones del glaucoma. La más extendida es la que se basa en la anatomía del ángulo camerular, que lo divide en glaucoma de ángulo abierto o de ángulo cerrado. También se diferencian en primarios o secundarios, en función de si la causa es o no es conocida<sup>28,29</sup>. El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el más prevalente en el mundo occidental<sup>30</sup>. Un subtipo de GPAA es el glaucoma de tensión normal (GTN), en el que no se detecta una PIO superior a 21mmHg, por lo que se considera que los otros factores de riesgo tienen mayor peso específico y aumentan la susceptibilidad de las CG a valores de PIO más bajos<sup>32,33</sup>. El GTN representa el 30-50% de GPAA en la población caucásica<sup>33</sup>, pero aumenta en la población oriental, llegando a representar el 92% en Japón<sup>33,34</sup>. Este subtipo de glaucoma es el que presenta mayor reto en el diagnóstico diferencial con otras neuropatías ópticas crónicas<sup>35</sup>.

En cuanto a los factores de riesgo, el principal es la presión intraocular elevada, pero existe una gran variabilidad interindividual en la susceptibilidad del nervio óptico al daño relacionado con la PIO, por lo que actualmente no se considera adecuado el límite arbitrario de 21mmHg para definir o diagnosticar el glaucoma<sup>29,36,37</sup>.

La edad avanzada, historia familiar, raza o etnia africana y asiática, diabetes mellitus tipo 2, miopía y menor grosor corneal central, son factores de riesgo de glaucoma demostrados<sup>36,38-45</sup>.

Existen factores vasculares, menos cuantificables y conocidos. La migraña y el vasoespasmo periférico (síndrome de Raynaud) se han identificado como factores de riesgo de NOG<sup>46-48</sup>; el síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) severo también se ha asociado a una mayor incidencia de glaucoma y a la progresión de la NOG<sup>49-51</sup>. La relación de la hipertensión arterial (HTA) con el glaucoma es más controvertida, siendo las hipotensiones nocturnas el factor tensional más relacionado con la progresión de la NOG<sup>29,52,53</sup>.

Patogénicamente se considera que en el glaucoma la lesión inicial de los axones de las CG se produce principalmente a nivel de la lámina cribosa<sup>8,54</sup>.

Según la teoría más aceptada, los cambios biomecánicos mediados por la PIO en esa zona provocan una deformación de la LC y una tensión mecánica en los axones, capilares y astrocitos<sup>52,55</sup>. A nivel de los axones se produce una alteración del transporte axonal anterógrado y retrógrado, que conlleva la apoptosis celular, que a su vez genera radicales libres, estrés oxidativo y respuestas inmunes, que conllevarían una pérdida secundaria de axones<sup>54,56,57</sup>. También se genera una astrogliosis que aumenta y altera la síntesis de elastina en la matriz extracelular del tejido escleral peripapilar y de la LC, induciendo un aumento de su rigidez y un abombamiento posterior<sup>55,58-60</sup>. El adelgazamiento prelaminar, por la pérdida de axones, y la deformación laminar, por la remodelación del tejido conectivo, dan lugar a la característica “excavación glaucomatosa” de la CNO<sup>57</sup>.

La teoría vascular propone la existencia de una insuficiencia o compromiso vascular primario como causa principal del daño axonal y se considera un factor de mayor importancia en el GTN<sup>32,61</sup>.

Otras hipótesis sugieren que las variaciones del gradiente de presión translaminar (entre la PIO y la presión intracraneal o intraorbitaria) o alteraciones en la dinámica del LCR podrían estar involucradas en la patogenia del glaucoma, principalmente del GTN<sup>52</sup>.

El diagnóstico de glaucoma se realiza con la confirmación de la lesión estructural característica de la CNO y/o la alteración funcional del campo visual (CV) junto con la PIO como principal factor de riesgo. Requiere una exploración y un seguimiento que confirme la sospecha inicial.

Los cambios estructurales de la CNO son típicamente progresivos y bilaterales pero asimétricos. En la evaluación oftalmoscópica de la papila, los principales signos de la NOG son:

- Adelgazamiento del anillo neuroretiniano (ANR), focal o difuso, con ausencia de palidez. Suele empezar en el sector inferotemporal, seguido del súperotemporal<sup>62</sup>.

- Aumento vertical de la excavación. Se produce por el adelgazamiento del ANR junto con un desplazamiento posterior de la LC <sup>57-59</sup>. Se acompaña de una lateralización nasal y angulaciones bruscas (“en bayoneta”) de los vasos.
- Defectos de la capa de fibras nerviosas de la retina.
- Atrofia peripapilar. La zona beta es un área hipopigmentada con ausencia de EPR próxima a la papila, cuyo crecimiento aumenta el riesgo de progresión<sup>63</sup>.
- Hemorragias peripapilares en astilla, que se consideran un factor de riesgo independiente para la progresión, sobre todo en el GTN<sup>29,33</sup>.

Las alteraciones estructurales de la CNO se pueden cuantificar mediante la OCT, y pueden preceder a las alteraciones funcionales del campo visual. Los defectos campimétricos incluyen: escalón nasal, defectos arciformes, defectos altitudinales.. En el GTN se producen defectos focales más profundos y localizados en el área central o paracentral<sup>64</sup>. La pérdida de la agudeza visual central y de la isla temporal se producen en el estadio terminal de la enfermedad<sup>54</sup>.

En cuanto al tratamiento, tanto la terapia farmacológica como la cirugía tienen como objetivo la disminución de la PIO, ya que es el principal factor de riesgo modificable que conlleva una disminución del riesgo de progresión de la neuropatía, incluso en el GTN<sup>32,65</sup>.

## 1.4 Neuropatías ópticas no glaucomatosas

### 1.4.1 Neuritis óptica

Bajo la denominación de neuritis óptica (NO) se incluyen todos los procesos inflamatorios que afectan al nervio óptico. La inflamación produce una

desmielinización de los axones, de mayor o menor extensión, que dificulta la transmisión nerviosa e induce daño axonal. Es la causa más frecuente de neuropatía óptica en adultos jóvenes, con una incidencia descrita entre 0,56 y 5,1 casos por 100.000 habitantes-año, siendo en la ciudad de Barcelona de 2,75/100.000<sup>66</sup>.

Existen múltiples causas de neuritis óptica. Puede producirse de forma aislada, idiopática, o asociada a enfermedades desmielinizantes, infecciones o procesos inflamatorios no infecciosos<sup>4,20,22,67</sup>. De todas ellas, la más frecuente en los países occidentales es la neuritis óptica asociada a la esclerosis múltiple (EM). Puede ser la manifestación inicial de la EM en el 20% de casos y el 50% de pacientes con EM sufrirán un episodio de NO en el curso de su enfermedad<sup>68</sup>. Asimismo, un 38% de neuritis idiopáticas cumplirán criterios de EM en los siguientes 10 años<sup>69</sup>.

La identificación reciente de anticuerpos dirigidos contra la acuaporina 4 (AQP4) del astrocito<sup>70</sup> y la glicoproteína del oligodendrocito asociada a la mielina (MOG), han permitido establecer criterios diagnósticos diferenciales de un subgrupo de neuritis ópticas desmielinizantes en las llamadas enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)<sup>71</sup> y la enfermedad desmielinizante asociada a la presencia del anticuerpo anti-MOG (MOGAD)<sup>72,73</sup>, respectivamente. Algunas de estas últimas eran etiquetadas previamente como neuritis ópticas aisladas recidivantes crónicas (CRION)<sup>73</sup>.

El estudio prospectivo multicéntrico *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT)<sup>74</sup>, definió un perfil clínico y radiológico de NO aislada o asociada a EM, estableciendo el concepto de neuritis óptica típica, que se manifiesta clínicamente con una disminución de visión aguda o subaguda unilateral, acompañada o precedida de dolor periorbitario, que aumenta con los movimientos oculares, y discromatopsia. En la exploración habrá un DPAR y en el fondo de ojo la papila puede ser normal o puede haber edema de papila leve, siendo las hemorragias y los exudados infrecuentes. Puede producir cualquier defecto del campo visual, siendo más frecuente el escotoma central o centro-cecal. Predomina en el sexo femenino con

edad comprendida entre los 15 y 45 años. Tiende a la recuperación espontánea a partir del mes, con recuperación visual total o parcial.

Por el contrario, hablamos de neuritis óptica atípica cuando los signos y síntomas difieren de los anteriormente mencionados: progresión de la pérdida visual más allá de 3 semanas o recuperación córtico-dependiente, persistencia o ausencia de dolor, persistencia del edema de papila, bilateralidad, y/o edad inferior o superior al rango mencionado<sup>20</sup>. Las formas atípicas están relacionadas con otras causas distintas de la EM <sup>20,68</sup>.

La neuritis óptica asociada a AQP4-IgG es más frecuente en países asiáticos. También tiene predilección por el sexo femenino, de inicio en la tercera o cuarta década, y puede ser bilateral con mayor frecuencia. La afectación visual suele ser severa, siendo la que tiene peor pronóstico en cuanto a la recuperación. Se produce una afectación más extensa y posterior del nervio óptico, que puede alcanzar al quiasma<sup>71,73</sup>.

La neuritis óptica es la manifestación más frecuente de la MOGAD. No tiene predominancia de sexo y afecta a edades inferiores a 18 años con más frecuencia que la EM. Cursa con edema de papila en el 85%, que puede presentar hemorragias peripapilares, y es bilateral en el 50% de casos. Aunque la pérdida visual puede ser severa, el pronóstico visual es más favorable que en la NMOSD, pero con más tendencia a la corticodependencia<sup>73,75</sup>.

El diagnóstico de la NO es fundamentalmente clínico<sup>74</sup>, apoyándose en las características epidemiológicas del paciente y en las pruebas complementarias, que incluyen OCT, RM, analítica sanguínea y estudio del LCR.

Recientemente, Petzold y cols<sup>67</sup> han propuesto un nuevo algoritmo de criterio diagnóstico de la NO, basándose en que hay estudios que muestran un porcentaje elevado de errores en el diagnóstico de esta neuropatía y, por otro lado, a los avances desde el ONTT, con la detección de nuevos anticuerpos, el aumento en la precisión de las técnicas de neuroimagen y de OCT, y las nuevas opciones de tratamiento. Junto con los criterios clínicos, propone unos criterios paraclínicos (con OCT, RM y biomarcadores séricos), cuya combinación permite obtener un diagnóstico de neuritis óptica definitivo o posible.

En cuanto a la evolución, la NO típica tiende a la recuperación visual espontánea a partir del mes con desaparición progresiva del edema de papila si se hallaba presente. En el ONTT, el 95% de pacientes tuvo una AV igual o superior a 20/40 a los 5 años, y sólo en el 3% fue inferior a 20/200 <sup>74</sup>. Sin embargo, los pacientes pueden presentar secuelas funcionales como pérdida de visión cromática o sensibilidad al contraste, defectos campimétricos, fotofobia, o disminución visual transitoria tras la exposición al calor o al ejercicio (fenómeno de Uhthoff). Los episodios recurrentes indican una propensión a desarrollar enfermedades más generalizadas, como la EM, NMOSD o MOGAD<sup>22,67</sup>.

A pesar de la recuperación visual, a partir de las 6-8 semanas del debut de los síntomas empieza a apreciarse un mayor o menor grado de atrofia óptica, que puede ser cuantificada mediante la OCT. Los cambios más tempranos de atrofia se observan en la capa de células ganglionares macular y posteriormente en la CFNR peripapilar, ya que los axones pueden permanecer edematosos varias semanas<sup>76</sup>. El adelgazamiento progresa durante los 3-6 meses posteriores al episodio agudo y se correlaciona con la pérdida de función visual final<sup>76,77</sup>.

La OCT también permite detectar la presencia de lesiones previas o brotes subclínicos de neuritis óptica<sup>78</sup>. Estudios recientes han mostrado que asimetrías de más de 4µm en la capa de células ganglionares o superiores a 5µm en la CFNR peripapilar pueden ser indicativos de neuritis óptica previa unilateral<sup>67,79,80</sup>.

Desde la publicación del ONTT, está ampliamente aceptado que el tratamiento de las neuritis ópticas con corticoides a altas dosis (1g/día endovenoso, o el bioequivalente oral 1,25g/día, 3-5 días) en fase aguda es eficaz para una recuperación visual más rápida y disminuir el riesgo de recidiva o de conversión a EM en 2 años, pero no ha demostrado mejorar el pronóstico visual o el riesgo de desarrollar EM a largo plazo<sup>67,81-83</sup>. Se puede asociar a un tratamiento oral posterior de 1mg/kg/día con disminución progresiva, aunque no hay consenso en su duración<sup>67</sup>. El ONTT también mostró que la prednisona oral a estas dosis como tratamiento único aumenta el riesgo de recidivas, por lo que debe ser evitada<sup>84</sup>.

El tratamiento con plasmaféresis puede aumentar las posibilidades de recuperación tras un episodio grave o ante la falta de respuesta a los corticoides.

El tratamiento inmunosupresor a largo plazo se realiza principalmente con agentes biológicos como el rituximab en neuritis ópticas crónicas recidivantes o asociadas a MOG o AQP4<sup>67</sup>.

Las neuritis ópticas infecciosas requerirán el tratamiento del agente causal.

## 1.4.2 Neuropatía óptica isquémica

Las neuropatías ópticas isquémicas se clasifican, según la localización, en la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA), que se produce a nivel de la CNO, cursa con edema de papila y es la más frecuente con diferencia, y la neuropatía óptica isquémica posterior (NOIP), mucho más rara, que afecta a cualquier porción del nervio óptico posterior a la CNO y cursa sin edema de papila.

La NOIA se clasifica, según la causa de la isquemia, en la forma no arterítica y la arterítica, secundaria a la arteritis de células gigantes (ACG). Representan el 90% y el 10% de los casos respectivamente<sup>16</sup>.

### 1.4.2.1 Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica

La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) es la causa más frecuente de neuropatía óptica aguda en pacientes mayores de 50 años <sup>15,85</sup>. Sin embargo, se estima que entre el 10 y el 23% de casos se produce en pacientes de menor edad<sup>20,86</sup> y se deberá diferenciar de otras causas de neuropatía aguda, como la neuritis óptica. La prevalencia en Estados Unidos se estima entre 2,3 y 10,2 por 100.000 habitantes<sup>87</sup>.

Clínicamente cursa con una disminución de visión aguda o subaguda sin dolor, con alteración del campo visual y DPAR si es unilateral, que es lo más habitual. La disminución de agudeza visual (AV) es muy variable pudiendo ser incluso normal<sup>88</sup>, pero la ausencia de percepción de luz es excepcional y obliga a descartar otras

causas, como la arterítica. No existe un defecto campimétrico específico de esta entidad, pero los más frecuentes son el escotoma arciforme nasal inferior y el altitudinal inferior<sup>14,16,20</sup>. En el fondo de ojo se observa edema de papila en la fase aguda, sectorial o difuso, y es frecuente la presencia de hemorragias en astilla.

La patogenia de la isquemia en la CNO se considera multifactorial<sup>15,16</sup>. El principal factor de riesgo para la NOIANA es una papila pequeña, repleta, con ausencia de excavación (llamada papila de riesgo). Otras anomalías que suponen un conflicto de espacio a nivel de la CNO, como las drusas de nervio óptico o el papiledema, aumentan el riesgo de NOIANA<sup>4,15</sup>. Son factores de riesgo sistémicos la diabetes, HTA, ateromatosis, hipotensión arterial, migraña, hemorragias severas, apnea obstructiva del sueño y fármacos como la amiodarona o los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa<sup>15,20,85</sup>. Dado que se afectan ramas muy pequeñas de las ACP, se considera que se produce principalmente una hipoperfusión y/o ateromatosis local en un disco óptico repleto predispuesto, y no es una enfermedad embólica, por lo que la NOIANA no aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular<sup>22</sup>. De hecho, la hipotensión arterial nocturna se considera el principal factor desencadenante, ya que hasta el 73% de pacientes refieren la pérdida visual al despertar<sup>15,16,89</sup>.

El diagnóstico de la NOIANA es clínico en la fase aguda, pero en todos los pacientes mayores de 50 años hay que realizar una analítica que incluya hemograma, plaquetas, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) para descartar la causa arterítica.

En cuanto a la evolución, la AV puede empeorar durante las 2 primeras semanas y típicamente se estabiliza a los 2 meses. En la revisión de Hayreh y cols<sup>88</sup>, el 50% de pacientes tenían una AV de 20/30 o superior y un 25% de 20/200 o peor. El edema se resuelve progresivamente a partir de las 6-8 semanas dando lugar a una palidez del disco, con permanencia de la afectación visual y del defecto campimétrico. La OCT de la capa de CG macular se afecta de forma más precoz que la CFNR peripapilar y es más frecuente el adelgazamiento del sector superior<sup>25</sup>.

No existe un tratamiento eficaz demostrado para la NOIANA. Se aconseja evaluar y reducir los factores de riesgo, sobre todo los que pueden favorecer la hipotensión nocturna, para prevenir la afectación del ojo adelfo, que se estima que es del 15 al 25% a los 5 años<sup>15,20,22,85,90</sup>.

#### 1.4.2.2 Neuropatía óptica isquémica anterior arterítica

La neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (NOIAA) se produce en el contexto de la ACG, vasculitis sistémica que produce inflamación y trombosis de las ACP, y representa el 5-10% de las NOIA<sup>16</sup>. Afecta a pacientes mayores de 55 años, con más frecuencia mujeres y se acompaña de sintomatología sistémica (cefalea, sensibilidad del cuero cabelludo, claudicación mandibular, pérdida de peso, anemia), aunque en el 20% de casos la NOIA puede ser la forma de debut (forma oculta)<sup>20</sup>. La pérdida visual es severa (inferior a 20/200 en más del 60%) y puede estar precedida de episodios de amaurosis fugax o diplopía<sup>15,16</sup>. El edema de papila suele ser pálido de color blanco yeso<sup>4</sup> y si se acompaña de oclusión de las arterias cilioretinianas, es altamente sugestivo de la causa arterítica<sup>15,16</sup>. El disco óptico contralateral no suele ser de riesgo y tiene una excavación fisiológica. La papila evoluciona a la atrofia con palidez y excavación<sup>15,20</sup>.

La VSG y PCR suelen estar muy elevadas, pero valores normales no descartan la arteritis<sup>16</sup>. El diagnóstico de confirmación se obtiene con la biopsia de la arteria temporal.

El tratamiento de la NOIAA consiste en dosis altas de corticosteroides<sup>15</sup>. Debe iniciarse de forma urgente en cuanto se tenga una sospecha clínica, sin esperar el resultado de la biopsia, para evitar la afectación del segundo ojo, que puede producirse en un plazo inferior a una semana<sup>15,16</sup>. Se puede ir disminuyendo a lo largo de los meses y puede requerir dosis de mantenimiento durante años. Nuevas terapias biológicas como el tocilizumab, han mostrado efectividad en la NOIAA.<sup>91</sup>

#### 1.4.2.3 Neuropatía óptica isquémica posterior

Se produce en la porción retrobulbar del nervio óptico y, a diferencia de la NOIA, cursa sin edema de papila en la fase aguda. Es muy poco frecuente dado que dicha

región del nervio óptico está irrigada por múltiples ramas de arterias orbitarias y la oftálmica<sup>4,16</sup>. En el estudio de Hayreh<sup>15</sup>, la frecuencia relativa de NOIA y NOIP fue del 96 y 4% respectivamente en una revisión de 1.400 pacientes con neuropatía óptica isquémica.

Etiológicamente se divide en 3 grupos: NOIP no arterítica, arterítica y perioperatoria. Dada la rareza de la NOIP no arterítica, se considera un diagnóstico de exclusión. Su pronóstico es similar a la NOIANA. La NOIP perioperatoria tiene una prevalencia inferior al 0,2%, se asocia a cirugía espinal o cardíaca, aunque esta última se asocia más a NOIA, y probablemente es de patogenia multifactorial (posición en decúbito prono prolongada, hipotensión arterial, pérdida de sangre, compresión orbitaria...). Las NOIP arteríticas y perioperatorias pueden ser con más frecuencia bilaterales y severas<sup>15,22,92</sup>.

### 1.4.3 Neuropatía óptica compresiva

Cualquier compresión intrínseca o extrínseca causando un efecto masa a lo largo del nervio óptico puede causar una neuropatía óptica compresiva (NOC).

La etiología de la NOC es, por tanto, muy diversa. Los tumores primarios del nervio óptico son una causa poco frecuente de compresión intrínseca. Los gliomas de nervio óptico se dan en la infancia o adolescencia asociados a la neurofibromatosis (NF) tipo 1<sup>4</sup>. Los meningiomas de la vaina del nervio óptico representan el 1% del total de los meningiomas, afectan con mayor frecuencia a mujeres de edad media y avanzada y pueden ser bilaterales en los pacientes con NF-2<sup>93</sup>. Entre las afecciones orbitarias que pueden causar NOC encontramos enfermedades inflamatorias, celulitis, neoplasias, lesiones vasculares y lesiones óseas<sup>4</sup>. La enfermedad orbitaria tiroidea (EOT) es la que causa NOC con mayor frecuencia, aunque se observa solo en el 5-8% de estos pacientes<sup>94</sup>. La compresión intracraneal se debe principalmente a patología tumoral, como los adenomas hipofisarios, meningiomas esfenoidales y craniofaringiomas<sup>95</sup>. Con menor

frecuencia se puede producir compresión vascular, por aneurismas o dolicoectasia arterial. Otras causas incluyen mucocelos, paquimeningitis, quistes aracnoideos, osteopetrosis o craneoestenosis<sup>4,22,96</sup>.

La compresión produce generalmente una disminución de AV progresiva, indolora, con alteración campimétrica variable y poco específica. La compresión quiasmática puede producir defectos campimétricos bitemporales. Con frecuencia el fondo de ojo es normal y, conforme avanza el proceso, evoluciona a la palidez del disco, acompañada a veces de un aumento de la excavación papilar<sup>4</sup>. Por todo ello, varios estudios han mostrado que la NOC puede ser confundida con el glaucoma normotensivo, enfermedad mucho más prevalente, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico que influirá negativamente en el pronóstico visual, y a veces vital, de estos pacientes<sup>35,97-99</sup>. El edema de papila es más frecuente en las compresiones anteriores. En ocasiones pueden observarse shunts optociliares debido a la obstrucción del retorno venoso<sup>20</sup>.

#### 1.4.4 Neuropatía óptica tóxica o nutricional

Las neuropatías ópticas tóxicas y nutricionales a menudo coinciden en un mismo paciente y comparten una presentación clínica similar, que incluye disminución de AV progresiva bilateral e indolora, discromatopsia precoz, y escotomas centrales o centrocecales campimétricos<sup>4,20,22</sup>. El DPAR suele estar ausente dado que estas neuropatías tienden a ser bilaterales y simétricas. En los estadios iniciales la papila puede ser normal o hiperémica y posteriormente se produce palidez papilar bilateral, de predominio temporal, con adelgazamiento de la capa de CG y de la CFNR peripapilar temporal en la OCT, que corresponde al haz papilomacular<sup>100,101</sup>. Estas neuropatías son más prevalentes en países en vías de desarrollo, ya que hay una mayor exposición a sustancias tóxicas con malnutrición coexistente<sup>100</sup>.

El mecanismo patogénico parece ser multifactorial, con factores tóxicos y nutricionales potencialmente sinérgicos, y en algunos casos desconocido, pero la lesión subyacente común se considera que se produce a nivel mitocondrial, que, al alcanzar un umbral determinado, dificulta el transporte axonal e induce la neuropatía<sup>102</sup>. El haz papilomacular, formado por fibras amielínicas con alta actividad mitocondrial y demanda metabólica, sería especialmente susceptible<sup>101</sup>.

Existen múltiples sustancias y fármacos asociados a neuropatía óptica tóxica<sup>4</sup>. Generalmente la toxicidad es dependiente de la dosis y la duración y puede ser agravada por otros factores tóxicos, nutricionales o genéticos<sup>102,103</sup>. Los principales fármacos descritos son: etambutol, isoniacida, linezolid, disulfiram, vigabatrina y vincristina<sup>22,100</sup>.

El metanol, como excepción, induce una neuropatía óptica aguda bilateral irreversible, con edema de papila en la fase inicial. Se acompaña de náuseas, vómitos, dolor abdominal, obnubilación, acidosis y puede ser mortal. El tratamiento se realiza con etanol (que compite con el metabolismo del metanol) y hemodiálisis<sup>103</sup>.

El alcohol y el tabaco tienen un efecto tóxico directo discutido<sup>4,103</sup>. En muchas ocasiones se asocian a malnutrición y déficits vitamínicos y, debido a que generan estrés oxidativo, pueden desencadenar neuropatías mitocondriales en pacientes portadores de las mutaciones causales<sup>22</sup>. Otros tóxicos descritos son el monóxido de carbono, tolueno, etilenglicol, plomo y talio<sup>4</sup>.

La neuropatía óptica nutricional se asocia principalmente a déficit de vitamina B12, vitamina B1, folato y cobre<sup>101</sup>. Aunque pueden producirse deficiencias de un solo nutriente, a menudo se producen carencias combinadas en pacientes con malnutrición, dietas muy restrictivas, síndromes malabsortivos o cirugía bariátrica<sup>101</sup>.

El tratamiento consiste en la retirada del tóxico y/o el aporte del nutriente en déficit. La recuperación visual generalmente se produce en unas 6 semanas hasta 6 meses, aunque la presencia de una neuropatía óptica severa con atrofia en la presentación inicial es un indicador de mal pronóstico visual.

## 1.4.5 Neuropatía óptica hereditaria

Aunque numerosos trastornos hereditarios, principalmente neurológicos, se asocian a una neuropatía óptica bilateral, la atrofia óptica puede ser la única manifestación de trastornos genéticos que afectan al metabolismo mitocondrial. A continuación se describen las dos más frecuentes.

### 1.4.5.1 Neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL)

Es una neuropatía óptica aislada de herencia materna, debida a una mutación del ADN mitocondrial, que afecta al complejo I de la cadena respiratoria<sup>104</sup>. El 90% de las mutaciones puntuales se producen en las posiciones 11778, 3460 y 14484, siendo la 11778G>A la más frecuente y de peor pronóstico<sup>22</sup>.

La NOHL afecta predominantemente a varones (80-90%) y suele debutar entre los 15 y los 35 años, aunque se han descrito casos confirmados genéticamente a cualquier edad<sup>105</sup>. Se manifiesta clínicamente con una disminución de agudeza visual subaguda indolora en un ojo, seguida de la afectación en el otro ojo semanas o meses después. La afectación visual generalmente es severa e irreversible, la discromatopsia es precoz y la exploración campimétrica revela escotomas centrales o centrocecales. El disco óptico en la fase aguda se muestra característicamente hiperémico con vasos telangiectásicos. Una vez pasada la fase aguda, se aprecia una atrofia óptica indistinguible de otras posibles causas<sup>104</sup>. Se han descrito casos de recuperación parcial espontánea, sobre todo en pacientes jóvenes, asociados a la mutación 14484<sup>106</sup>. La mayoría de las veces la pérdida visual es la única manifestación de la enfermedad, sin embargo, están descritas formas Leber “plus”, que asocian anomalías de la conducción cardíaca, un cuadro desmielinizante indistinguible de la EM u otras alteraciones neurológicas<sup>4</sup>.

No todas las personas con la mutación manifestarán clínicamente la enfermedad, pero la susceptibilidad es mucho mayor en hombres (25-60% de portadores desarrollan la enfermedad, frente a un 10% de mujeres) y la causa no está claramente establecida<sup>105</sup>. La heteroplasmia, otras alteraciones mitocondriales o el DNA nuclear pueden afectar a la penetrancia de la enfermedad. Factores externos como deficiencias nutricionales o la exposición a agentes que producen estrés oxidativo mitocondrial, como el etambutol, tabaco o la ingesta elevada de alcohol pueden desencadenar la pérdida visual<sup>22,104</sup>.

Los intentos de tratamiento de la NOHL han sido en gran medida ineficaces. Actualmente el único tratamiento autorizado es la idebenona, una benzoquinona precursora de la coenzima Q10, que actúa como antioxidante favoreciendo el transporte de electrones directamente al complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial, eludiendo el complejo I defectuoso y restaurando la producción de energía celular. La idebenona ha mostrado algunos efectos beneficiosos en pacientes con pérdida visual reciente<sup>106</sup>. La terapia génica se está desarrollando con resultados prometedores<sup>106</sup>. En los portadores se aconseja evitar factores de estrés mitocondrial como el tabaco, el alcohol o ciertos medicamentos.

#### 1.4.5.2 Atrofia óptica dominante (AOD)

Es la forma más frecuente de neuropatía óptica hereditaria, con una incidencia entre 1/50.000 y 1/100.000<sup>20</sup>. Se caracteriza por una pérdida visual progresiva, bilateral y simétrica, de debut generalmente en la primera década, escotomas centrocecales en el campo visual y una palidez de papila más acusada en el área temporal, que puede cursar con excavación<sup>22</sup>. La OCT muestra un adelgazamiento bilateral del sector temporal de la CFNR peripapilar, como la mayoría de las neuropatías hereditarias y tóxicas<sup>20</sup>. La pérdida visual es variable, incluso en una misma familia, y oscila entre 0,1 y 1, no habiéndose descrito casos de recuperación espontánea.

Se debe generalmente a mutaciones en el gen OPA1, que codifica una proteína de la membrana mitocondrial, por lo que también es una neuropatía óptica de causa

mitocondrial, aunque la mutación sea nuclear, con afectación preferente del haz papilomacular<sup>105</sup>.

No hay un tratamiento descrito eficaz para la AOD. El manejo se realiza con ayudas visuales y consejo genético<sup>22</sup>.

### 1.4.6 Papiledema

Se entiende por papiledema la elevación adquirida de los discos ópticos que se produce como consecuencia de un aumento de la presión intracraneal (PIC).

La hipertensión intracraneal (HTI) se puede producir por múltiples causas, como efecto masa intracraneal, hidrocefalia obstructiva, procesos meníngeos, óseos, obstrucción de senos venosos o traumatismos<sup>4,22</sup>, siendo la presentación más característica la cefalea, papiledema bilateral y en ocasiones clínica neurológica asociada. La hipertensión intracraneal idiopática (HTII) constituye la causa más frecuente de papiledema y se produce comúnmente en mujeres jóvenes, con una fuerte asociación a la obesidad o aumento de peso reciente<sup>22</sup>. La presencia de un papiledema requiere siempre un estudio rápido para establecer la causa y orientar el tratamiento.

Fisiopatológicamente, el papiledema se produce porque la HTI genera un aumento de la presión en el espacio subaracnoideo perióptico y elevación de la presión en el sistema venoso retiniano, que conllevan una interrupción del flujo axoplásmico a nivel de la lámina cribosa, lo que resulta en una gran tumefacción de los axones y cierto edema intersticial<sup>4</sup>.

Clínicamente, el papiledema puede producir inicialmente pérdidas visuales transitorias de segundos de duración, con frecuencia desencadenadas por cambios posturales o maniobras de Valsalva, pero la AV está conservada, no hay discromatopsia y en el campo visual podemos observar un aumento de la mancha ciega. En el fondo de ojo, además del edema de papila podemos encontrar congestión venosa, hemorragias, exudados y pliegues coroideos o retinianos<sup>107</sup>. En la fase crónica se producirá daño axonal, que conllevará una alteración del campo visual y una disminución de las CG en la OCT macular. Si no se soluciona, el

papiledema disminuirá por la evolución a la atrofia del nervio óptico con la consiguiente pérdida visual irreversible<sup>4</sup>. Varios estudios han identificado factores de riesgo de afectación visual, que incluyen la raza negra, sexo masculino, obesidad mórbida, HTI fulminante, anemia, y defectos campimétricos en el inicio<sup>22</sup>. El tratamiento consiste en solucionar el proceso causal correspondiente. En la HTII, el objetivo es preservar la función visual y mejorar la cefalea. Es preciso obtener una reducción de peso, con dieta o incluso cirugía bariátrica<sup>108</sup>. El fármaco más efectivo para reducir la PIC es la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica que reduce la producción de LCR, en dosis de 1g hasta 4g al día<sup>109</sup>. En casos severos puede estar indicado el tratamiento quirúrgico que incluye técnicas de derivación del LCR, fenestración de la vaina del nervio óptico o stents endovasculares de senos venosos transversos estenosados, aunque no hay suficiente evidencia científica para recomendar o rechazar cualquiera de ellas<sup>108</sup>.

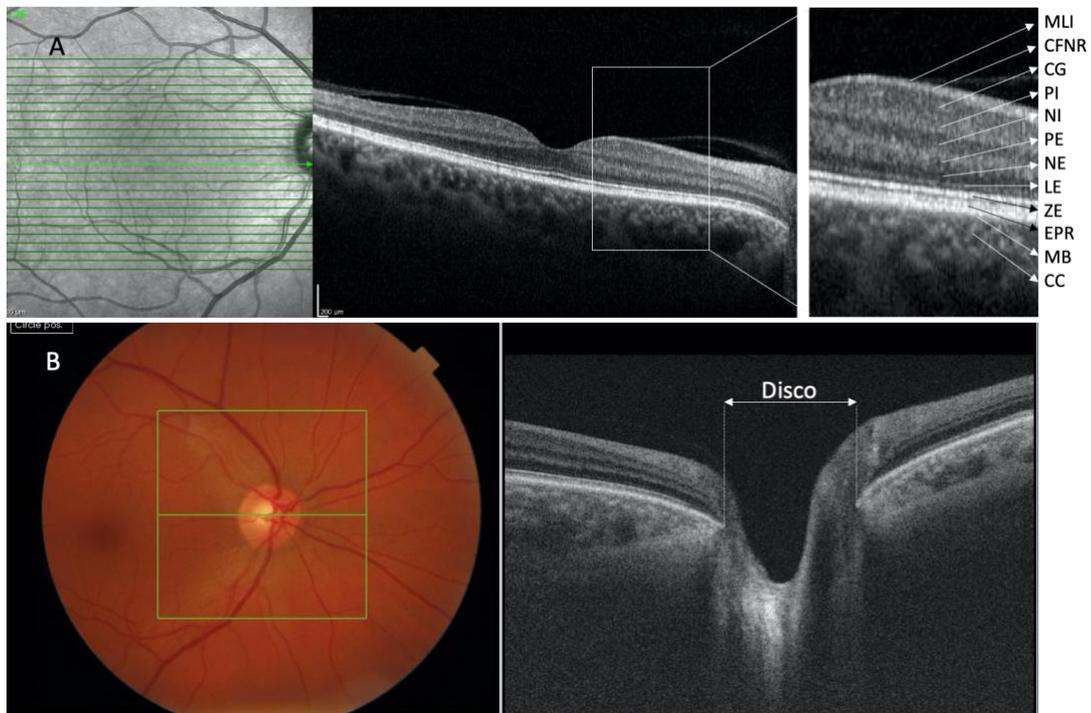
## 1.5 Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica, habitualmente referida por sus siglas en inglés OCT (*Optical Coherence Tomography*), es una técnica diagnóstica que permite obtener imágenes transversales de alta resolución de la retina y la cabeza del nervio óptico, similar a un estudio histológico in vivo<sup>110</sup>. Las imágenes se obtienen de forma rápida, no invasiva e inocua para el paciente, y nos permiten realizar mediciones reproducibles y fiables sobre estas estructuras, lo que ha convertido a la OCT en un instrumento imprescindible en la oftalmología clínica actual.

La tecnología OCT mide la intensidad y el tiempo de retraso de luz que es reflejada desde los tejidos, basándose en la interferometría de baja coherencia<sup>111</sup>. El dispositivo emite una fuente de luz de banda ancha que se divide en un haz de referencia, que se refleja en un espejo de distancia conocida, y un haz de exploración, que penetra en el tejido ocular. La combinación de la luz reflejada

desde ambos haces en su trayectoria de regreso, genera unos patrones de interferencia espectral que son interpretados por un receptor en función de la intensidad y el retraso del tiempo de eco, generando una imagen longitudinal o axial (*A-scan*), con información sobre el espesor y profundidad de la estructura analizada. La obtención de múltiples *A-scans* contiguos permite construir una imagen tomográfica transversal bidimensional (*B-scan*) y la obtención de múltiples *B-scans* generan un cubo tridimensional (*3D scan*)<sup>111,112</sup>.

Las imágenes resultantes se expresan en una escala de color o de grises donde las estructuras hiperreflectantes tienen colores cálidos o blanco mientras que las de baja reflectividad se corresponden con colores fríos o negro (Figura 6).



**Figura 6. Imagen transversal horizontal (B-scan) de la mácula, de la cabeza del nervio óptico y retina peripapilar, obtenida mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT).** (A): El corte tomográfico de la mácula es determinado por una línea que pasa por el centro foveal. Las capas más reflectantes, como el epitelio pigmentario de la retina, tienen color blanco. (B): El corte tomográfico de la cabeza del nervio óptico es determinado por una línea que pasa por el centro de la papila. La distancia entre los límites del epitelio pigmentario de la retina alrededor del canal neural define el diámetro del disco óptico. MLI= membrana limitante interna; CFNR= capa de fibras nerviosas de la retina; CG= células ganglionares; PI= plexiforme interna; NI= nuclear interna; PE= plexiforme externa; NE= nuclear externa; LE= limitante externa; ZE: zona elipsoide; EPR= epitelio pigmentario de la retina; MB= membrana de Bruch; CC= coriocapilar.

Los sistemas de OCT se han ido perfeccionando desde que empezaron a utilizarse en 1991<sup>110</sup>. De la tecnología inicial de dominio temporal (TD-OCT) con 400 *A-scans* por segundo, se evolucionó a la de Fourier, como el dominio espectral (SD-OCT) en 2006, con 20.000 a 40.000 *A-scans* por segundo, que supuso un aumento significativo en la resolución de la imagen, del orden de 4-6 $\mu$ m, y en la velocidad de captura, lo que minimiza las interferencias que distorsionan la imagen por el movimiento del ojo.

Los sistemas de “eye-tracker” de los modelos más recientes realizan un centrado automático que facilita la captura de la imagen. Los avances en los algoritmos de segmentación han permitido obtener medidas de espesores muy precisas, con elevada reproducibilidad<sup>113</sup>. La función “follow-up” o seguimiento en la imagen de referencia, permite escanear de forma precisa las mismas áreas a lo largo de diferentes exploraciones, permitiendo aumentar la eficiencia y la reproducibilidad en el seguimiento evolutivo de las lesiones, con una variabilidad que se considera inferior a 5  $\mu$ m <sup>114,115</sup>.

Las tecnologías más recientes, como la imagen de profundidad mejorada de dominio espectral o *enhanced-depth image* (EDI-OCT) y la tecnología Fourier de barrido o *swept source* (SS-OCT), utilizan fuentes de luz de mayor longitud de onda que consiguen superar la gran reflectividad del EPR, optimizando la penetración tisular, lo que ha permitido analizar estructuras más profundas como la coroides, la esclera y la lámina cribosa<sup>116-118</sup>.

La alta velocidad de la SD-OCT ha permitido el desarrollo de la angiografía por OCT (A-OCT), basada en las diferencias de amplitud, fase o intensidad de la luz reflejada entre series de *B-scans* realizados en una misma localización en la retina, que permiten identificar tejidos en movimiento y realizar angiogramas de la microcirculación retiniana y peripapilar sin necesidad de contraste<sup>112,119</sup>.

Cada dispositivo de OCT obtiene mediciones de valores absolutos de grosores estructurales, que compara con una base de datos normativa incorporada, ajustada por edad, estableciendo percentiles a los que asigna un código de colores. El área verde corresponde a valores entre el percentil 5 y 95, el área amarilla representa

valores entre el percentil 5 y 1, y el área roja son valores por debajo del percentil 1 (figura 8). Los valores absolutos pueden variar entre los diferentes dispositivos, ya que utilizan distintos protocolos de escaneo y de segmentación, por lo que se aconseja realizar el seguimiento de los pacientes utilizando el mismo modelo de OCT <sup>25</sup>, aunque todos los equipos muestran una precisión diagnóstica similar<sup>120,121</sup>.

### 1.5.1 OCT en neuropatías ópticas

La OCT proporciona una medida objetiva de la integridad estructural del nervio óptico y se ha convertido en una prueba complementaria indispensable en el diagnóstico, seguimiento y evaluación de respuesta al tratamiento de las neuropatías ópticas. La OCT también ha mostrado ser útil para distinguir las afecciones sutiles de la retina de las enfermedades del nervio óptico, sobre todo en el contexto de un fondo de ojo de aspecto no determinante o normal<sup>25,122</sup>.

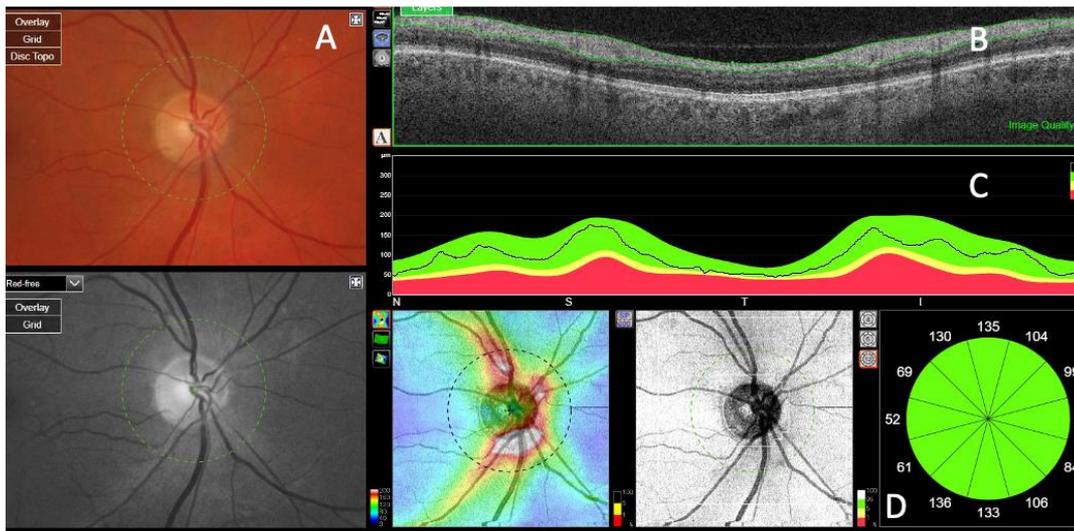
Para cuantificar el daño axonal, la OCT realiza mediciones del grosor de la CFNR peripapilar (CFNRp) y de la capa de CG a nivel macular. También cuantifica parámetros topográficos de la CNO y realiza una valoración cualitativa de anomalías estructurales como las drusas, foveas o tumores<sup>25</sup>.

#### 1.5.1.1 OCT de la CFNR peripapilar

Es el parámetro que se analiza con mayor frecuencia en la práctica clínica en el estudio de las neuropatías ópticas. Mediante barridos circulares de la retina peripapilar de un diámetro de 3,4-3,5mm centrado en la papila, la OCT cuantifica el grosor de la CFNRp, establece un mapa de desviación comparando los valores con los datos normativos y ofrece valores medios de espesor total, de cuatro cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) o de husos horarios. (Figura 7)

El espesor medio global normal de la CFNRp está alrededor de las 100µm, aunque ya se ha mencionado que los valores no son intercambiables entre los distintos aparatos, y el espesor de los cuadrantes sigue la regla ISNT, siendo el cuadrante inferior el de mayor grosor y el temporal el más fino<sup>123,124</sup>, con una pérdida

fisiológica relacionada con la edad alrededor de 0,17-0,2% anual desde los 18 años, que equivale a una pérdida de 10 a 12 $\mu$ m en un periodo de 60 años<sup>124,125</sup>. Asimismo, una diferencia entre ojos superior al 5% (5 $\mu$ m), es sugestivo de neuropatía óptica unilateral<sup>67</sup>.

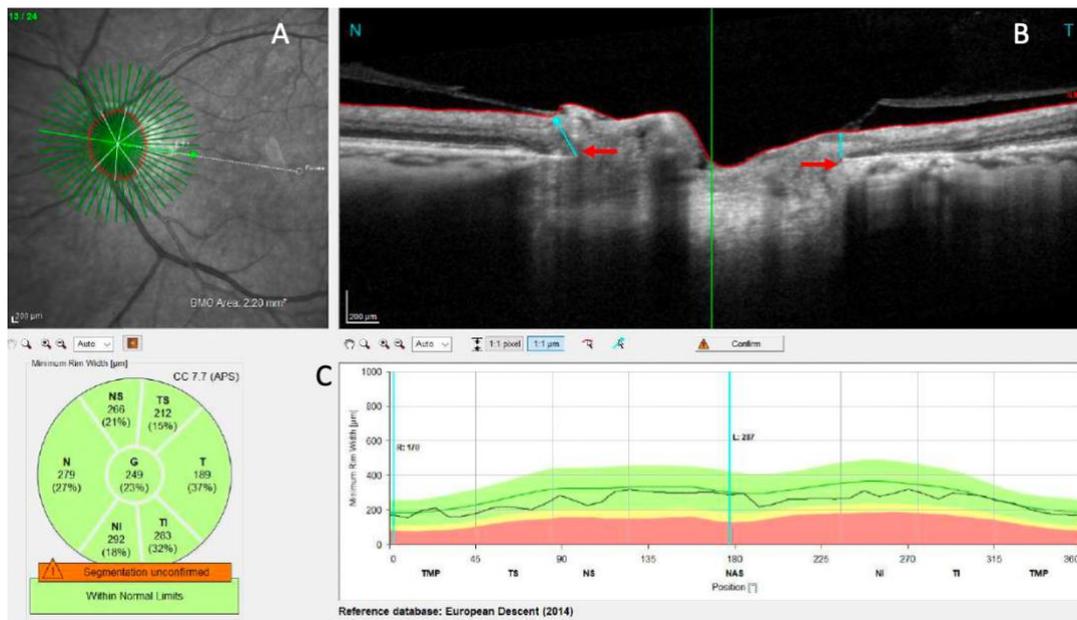


**Figura 7. Análisis de la capa de fibras de la retina peripapilar (CFNRp) mediante OCT.** (A): Se realiza un barrido circular de 3,4mm centrado en la papila. (B): El tomograma circular transversal (B scan) de la CFNRp se representa linealmente y se segmenta (líneas verdes), para determinar su espesor. (C): Mapa de desviación que compara los espesores de la CFNRp del paciente con la base de datos normativa. (D): Representación del espesor de la CFNRp en sectores, comparada con la base de datos normativa. Swept source OCT, Dri Triton, Topcon.

### 1.5.1.2 OCT de la estructura del disco óptico

Mediante barridos radiales centrados en la papila, la OCT construye un mapa topográfico que permite cuantificar parámetros como el diámetro y el área de la papila, el área del anillo neuroretiniano, el volumen de la excavación, o la relación área excavación / área disco (CDR, *cup-disc ratio*) en varios meridianos, especialmente útiles en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma<sup>126</sup>. Estas medidas se establecen a partir de un plano de referencia que se sitúa a una altura entre 120 y 200  $\mu$ m por encima de los límites peripapilares del EPR o de la membrana de Bruch (BMO, *Bruch's membrane opening*). Estos límites no son siempre clínicamente visibles, pero sí identificables en la OCT, lo que permite

cuantificar de manera más fiable y reproducible estructuras como el ANR y la excavación<sup>121,127</sup>. Recientemente se ha descrito la obtención de parámetros desde la BMO, pero independientes del plano de referencia, como la banda de distancia mínima (MDB) o la anchura mínima del anillo (BMO-MRW, *mínimum rim width*), que podrían tener un rendimiento diagnóstico superior<sup>121,128</sup> (Figura 8).



**Figura 8. Análisis de la topografía del disco óptico.** (A): Se realiza mediante escaneos radiales centrados en la papila. (B) En cada uno de ellos se analiza la distancia mínima desde la apertura de la membrana de Bruch (flechas rojas) a la membrana limitante interna (líneas azules) para establecer la anchura del anillo neuroretiniano, que se compara con la base de datos normativa (C). Spectral domain OCT Spectralis, Heidelberg.

Las tecnologías EDI y SS-OCT, que mejoran la penetrancia, permiten evaluar parámetros de la lámina cribosa, como la curvatura anterior, la profundidad, el grosor o las inserciones anteriores, que nos pueden ayudar a entender la fisiopatología del glaucoma y otras neuropatías ópticas<sup>57,119,129</sup>. Asimismo, permiten evaluar las drusas papilares cuantificando el tamaño y delimitando su margen hiperreflectante, de forma que esta técnica ha igualado a las exploraciones tradicionales, como la Eco-B, para el diagnóstico de las drusas de la CNO<sup>25,130</sup>.

### 1.5.1.3 OCT de la capa de células ganglionares maculares

La OCT macular permite realizar una segmentación del complejo de células ganglionares, que incluye la CFNR macular (CFNRm), la capa de los núcleos de las células ganglionares y sus dendritas en la capa plexiforme interna (CCGPI) (figura 6). Se pueden segmentar de forma aislada o combinada, según los patrones de análisis de los distintos dispositivos.

La obtención del espesor del complejo de CG ha revolucionado la evaluación de las neuropatías ópticas, ya que es un biomarcador de alta sensibilidad y especificidad, que permite detectar una afectación neuronal más precozmente que a nivel de la CFNRp, sobre todo en las patologías que cursan con edema de papila<sup>25,67,131</sup>. Presenta menor variabilidad que el espesor de la CFNRp, ya que ésta está condicionada por el tamaño y forma de la papila, los vasos sanguíneos y la atrofia peripapilar. El adelgazamiento de la CCGPI macular ha mostrado una estrecha relación con la pérdida de visión en un amplio espectro de neuropatías ópticas<sup>114</sup>. Asimetrías entre ambos ojos superiores a 4µm en el espesor de CCGPI son sugestivos de neuropatía óptica unilateral<sup>67</sup>.

### 1.5.1.4 OCT macular

La OCT macular permite valorar la afectación de otras capas retinianas, como el edema macular microquístico (EMM), que consiste en la presencia de pequeños espacios hiporreflectivos en la capa nuclear interna (CNI) de la región parafoveal, descritas por Gelfand et al en 2012<sup>132</sup> en pacientes con esclerosis múltiple y atrofia óptica severa. Posteriormente, el EMM se ha asociado a otras causas de neuropatía óptica avanzada<sup>133,134</sup>.

Una delaminación de la capa plexiforme externa ha sido descrita asociada a la atrofia óptica en el síndrome de Wolfram-like, que podría corresponder a una afectación de las células de Müller<sup>135,136</sup>.

La OCT macular nos permite descartar lesiones retinianas sutiles a nivel de las capas externas, como la retinopatía asociada al cáncer o la retinosis pigmentaria sine pigmento, que puedan ser confundidas con una neuropatía óptica. Por otro lado, la atrofia de todas las capas internas, que se produce tras una oclusión arterial

retiniana, nos puede ayudar a diferenciar una atrofia óptica secundaria a esta causa de otras neuropatías como la isquémica<sup>122</sup>.

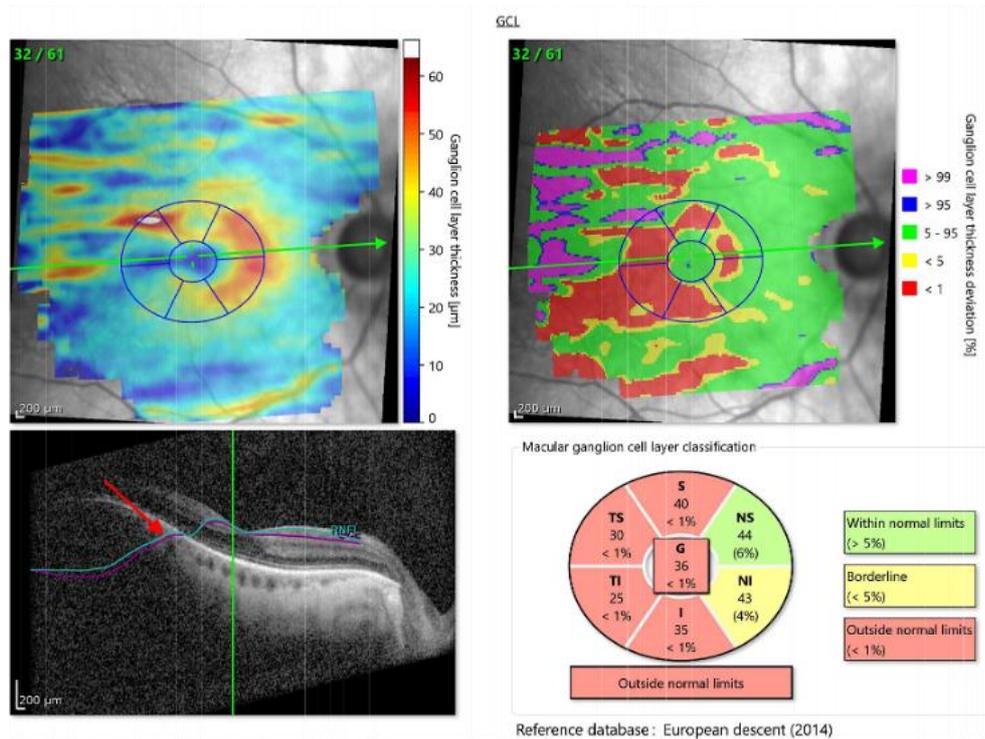
### 1.5.2 Limitaciones y errores en la OCT

A pesar de los avances en la tecnología OCT, ésta presenta limitaciones y artefactos que pueden inducir error en los resultados, con falsos positivos o negativos, y que es preciso conocer para evitar tomar decisiones clínicas inadecuadas.

Debido a la pérdida fisiológica de axones relacionada con la edad, los valores de normalidad de las mediciones se establecen mediante comparación con una base de datos normativa establecida para cada dispositivo, generalmente con sujetos de edad media y mayoritariamente caucásicos. Esto debe tenerse en cuenta al explorar niños, pacientes muy mayores o de otras etnias. Asimismo, es importante señalar que diferencias por debajo de los percentiles estadísticos no siempre significan que exista patología.

El ojo seco, opacidades corneales, pupilas pequeñas, cataratas y opacidades vítreas pueden reducir la intensidad de señal e inducir una falsa disminución en las medidas de espesor<sup>114</sup>. Cada plataforma establece un límite de intensidad de señal o calidad de imagen por debajo del cual los errores en la medición se consideran elevados<sup>137,138</sup>.

Los algoritmos automatizados de localización, centrado y segmentación pueden tener fallos que deben advertirse y corregirse, para evitar medidas incorrectas y mejorar la reproducibilidad (figuras 9 y 10). Esto sucede con más frecuencia en pacientes con baja AV y dificultad de fijación, en anomalías anatómicas como los discos oblicuos, o en maculopatías, aunque se describe también en un porcentaje no desdeñable en sujetos sanos<sup>25,114</sup>.



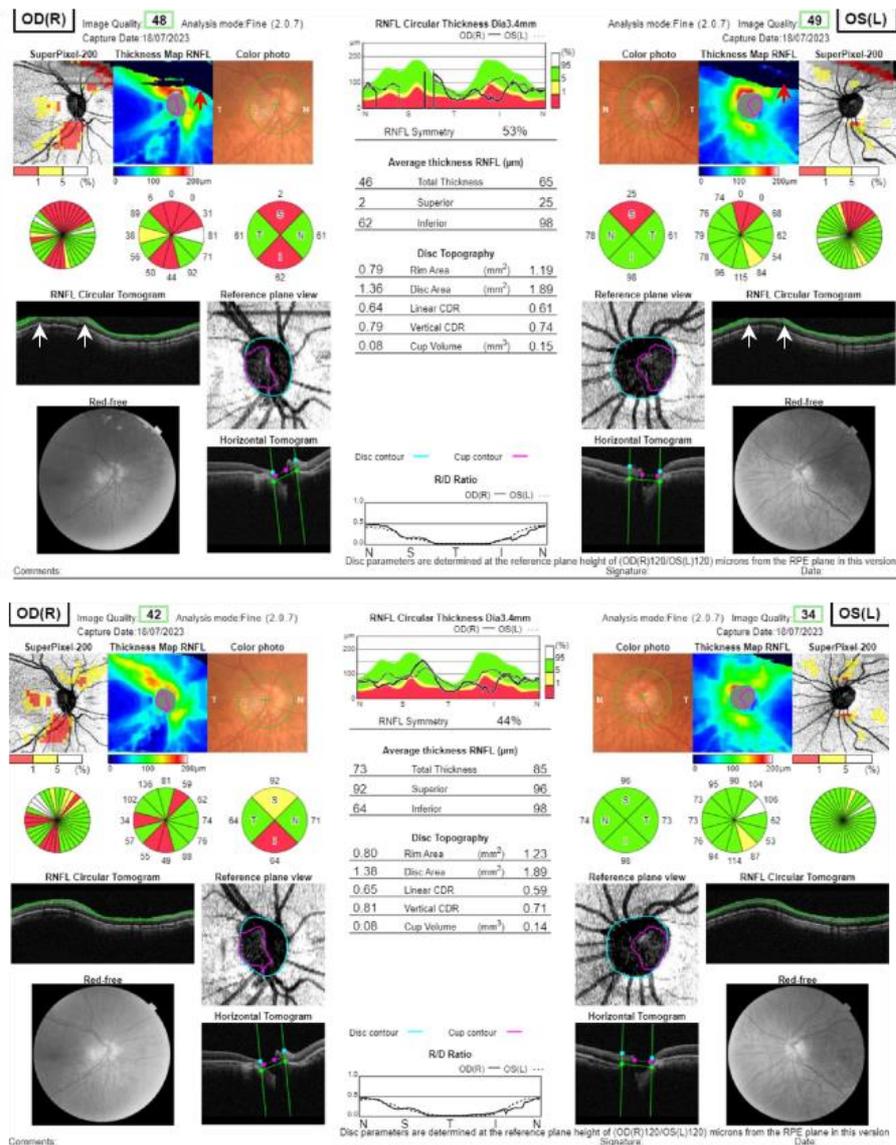
**Figura 9. Adelgazamiento de la capa de células ganglionares macular, debido a un artefacto en la segmentación automatizada (flecha roja). Spectral domain OCT Spectralis, Heidelberg.**

Las longitudes axiales largas de los pacientes miopes, debido al efecto de magnificación ocular, se asocian a una disminución del grosor de la CFNRp y del área papilar comparadas con la población normal, que desaparece o incluso se invierte cuando se ajusta dicho efecto <sup>139</sup>. Hay que tener en cuenta que pacientes con defectos refractivos elevados están excluidos en la mayoría de las bases de datos normativas y que los aparatos actuales no corrigen la magnificación ocular.

Ya se ha mencionado que los diferentes aparatos de OCT tienen distintos protocolos de escaneo y algoritmos de segmentación, que dan valores de grosor diferentes entre ellos, por lo que el seguimiento de cada paciente debe hacerse con el mismo dispositivo, para que las comparaciones longitudinales sean adecuadas.

En neuropatías ópticas muy avanzadas, las medidas de OCT no son útiles para valorar la progresión cuando se llega al llamado “efecto suelo”, tras el cual no se detecta más adelgazamiento estructural. Se cree que es debido a la presencia de

tejido residual (células gliales, vasos sanguíneos) o a un fallo de los algoritmos de segmentación del tejido (es decir, un suelo artefactual)<sup>140</sup>. Los valores medios del efecto suelo se sitúan entre las 31 y 55µm en la CFNRp y alrededor de 25 a 38µm en la CCGPI según los distintos dispositivos<sup>140,141</sup>.



**Figura 10. Artefacto en la OCT de capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp).** OCT bilateral de un paciente con glaucoma pigmentario en ojo derecho. En la imagen superior se observa un artefacto en el mapa de espesor de fibras (flechas rojas) que produce un error en la segmentación en el tomograma circular (flechas blancas), y da lugar a una disminución del grosor de la CFNRp en ambos ojos. La imagen inferior corresponde a la OCT del mismo paciente realizada posteriormente, sin artefacto, con mejoría del espesor de la CFNRp. Spectral Domain OCT, Maestro, Topcon.

## 2 JUSTIFICACIÓN

Las neuropatías ópticas son el conjunto de procesos patológicos que afectan a la función y/o la estructura del nervio óptico. Clínicamente se manifiestan por una disminución variable de agudeza visual y/o de campo visual, acompañada de alteraciones en la percepción cromática, defecto pupilar aferente relativo en casos unilaterales o asimétricos, y aspecto variable de la papila en el examen del fondo de ojo <sup>4</sup>.

La etiología de las neuropatías ópticas es muy diversa, siendo la más frecuente el glaucoma, que es una de las principales causas de ceguera irreversible en el mundo<sup>29</sup>. El glaucoma primario es una neuropatía crónica progresiva que conlleva una pérdida de campo visual irreversible. Tiene una etiología multifactorial, no del todo conocida y, aunque el aumento de presión intraocular es el principal factor de riesgo, una proporción significativa de casos de glaucoma presentan una presión normal<sup>142</sup>. Otras causas de neuropatía óptica, llamadas no glaucomatosas o neurooftalmológicas, incluyen isquemia, inflamación, compresión, tóxica, nutricional, traumática, infiltrativa, hereditaria, congénita y papiledema por hipertensión intracraneal<sup>4,19-21</sup>.

La atrofia óptica es el estadio crónico o final de todas las neuropatías ópticas o de los trastornos de la vía óptica pregeniculada. Se manifiesta con una palidez y cambios estructurales de la papila secundarios a la pérdida de células ganglionares de la retina y sus axones, asociados a una afectación variable de la función visual<sup>20</sup>. La atrofia óptica no es, por tanto, un hallazgo específico y requerirá un estudio detallado mediante anamnesis, exploración y pruebas complementarias para establecer el diagnóstico causal.

Clásicamente la atrofia de la neuropatía óptica glaucomatosa (NOG) se caracteriza por una excavación de la papila, mientras que la de las neuropatías ópticas no glaucomatosas (NONG) presenta una palidez papilar sin aumento de la excavación. Sin embargo, está descrito que algunas NONG también pueden presentar un disco óptico excavado, como las compresivas, hereditarias, isquémicas, tóxicas y las neuritis ópticas entre otras<sup>35,143-146</sup>. Por esta razón, cuando nos hallamos ante un paciente con una atrofia óptica no estudiado previamente, en ocasiones puede ser un reto, incluso para clínicos experimentados, determinar si la causa es glaucomatosa o no, especialmente en los casos con valores normales de PIO<sup>144</sup>. Trobe et al<sup>147</sup> demostraron que el 6% de ojos con atrofia óptica no glaucomatosa fueron diagnosticados erróneamente de glaucoma en fotografías de fondo de ojo por al menos un observador. En el estudio de Torres Dias et al<sup>143</sup>, en la evaluación de imágenes de fondo de ojo y campimetrías por especialistas en glaucoma, un 25% de NONG fueron diagnosticadas erróneamente de glaucoma, principalmente isquémicas y compresivas, y un 11,9% de glaucomas fueron diagnosticados de neuropatía neurooftalmológica. Estos errores diagnósticos pueden empeorar el pronóstico al retrasar el tratamiento adecuado, especialmente importante en las neuropatías ópticas por compresión de un tumor intracraneal. Por todo ello, se ha intentado establecer métodos objetivos y cuantitativos que permitan diferenciar el glaucoma de otras causas de neuropatía óptica<sup>148,149</sup>.

La tomografía de coherencia óptica es una técnica de imagen de alta resolución no invasiva, reproducible e inocua, que proporciona información estructural de la retina y de la cabeza del nervio óptico. Los avances en esta tecnología han permitido obtener información cuantitativa de la pérdida axonal en las neuropatías ópticas mediante el análisis del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar, de la morfología de la CNO y de la capa de células ganglionares retinianas a nivel macular, que permiten confirmar el diagnóstico estructural y valorar la progresión de estas patologías.

Desde la implementación de la OCT en la clínica práctica, en la literatura encontramos muchos estudios dirigidos al diagnóstico de glaucoma y otras

neuropatías por OCT, pero son pocos los estudios que buscan marcadores en la OCT que permitan el diagnóstico diferencial entre la neuropatía óptica glaucomatosa y no glaucomatosa. Se ha evaluado el patrón de adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) en diferentes causas de neuropatía óptica<sup>121,150–152</sup> y, aunque puede variar en algunas de ellas aisladamente, no parece tener un valor discriminativo entre NOG y NONG<sup>153</sup>. Estudios recientes han mostrado que los parámetros topográficos del disco óptico proporcionan una medida cuantitativa objetiva de la excavación y del área del anillo neuroretiniano que permite distinguir entre NOG y algunas causas de NONG<sup>127,128,153–155</sup>. Como más del 50% de la población de células ganglionares de la retina se encuentra en la mácula, la reciente segmentación automatizada de la capa de células ganglionares y plexiforme interna macular (CCGPI) permite cuantificar su espesor, que parece tener mayor sensibilidad que la CFNRp en la detección de neuropatías ópticas<sup>156,157</sup>. Algunos estudios han mostrado que los patrones de adelgazamiento de esta capa pueden tener valor discriminativo entre NOG y NONG<sup>158</sup>.

Son pocos los estudios que analizan la capacidad discriminativa de varios parámetros de OCT combinados y muchos de ellos comparan el glaucoma con una causa concreta de neuropatía óptica neurooftalmológica, como la compresiva o la isquémica<sup>159–161</sup>.

El propósito de este estudio es evaluar todos los parámetros del disco óptico y de la capa de células ganglionares macular obtenidos mediante OCT en neuropatías ópticas de varias causas, para identificar los de mayor valor predictivo en el diagnóstico diferencial de la neuropatía óptica glaucomatosa y la no glaucomatosa. La identificación de estos biomarcadores, en correlación clínica con otras exploraciones y evaluaciones seriadas, nos puede ayudar en la práctica clínica a establecer más precozmente la causa de las neuropatías ópticas, evitando errores diagnósticos que puedan retrasar el inicio del tratamiento adecuado y ensombrecer el pronóstico en estos pacientes.

### 3 HIPÓTESIS

Las neuropatías ópticas producen una pérdida de los axones y cuerpos de las células ganglionares que conlleva una alteración estructural de la cabeza del nervio óptico y en las capas de la retina macular. Dichas alteraciones se pueden cuantificar con OCT, y su patrón de afectación puede aportar información para distinguir entre el glaucoma y otras neuropatías ópticas.

La hipótesis del presente estudio es que diversos parámetros de OCT como el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar, el grosor del complejo de células ganglionares macular y parámetros topográficos del disco óptico, que cuantifican el anillo neuroretiniano y la excavación papilar, se comportan como factores predictores independientes para determinar si una neuropatía es glaucomatosa o no glaucomatosa.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo principal

Identificar qué parámetros en la OCT son factores predictores independientes para determinar si una neuropatía es glaucomatosa o no glaucomatosa en pacientes con atrofia óptica.

### 4.2 Objetivos secundarios

1. Comparar el patrón de afectación de OCT de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar y de los parámetros topográficos del disco óptico relacionados con el anillo neuroretiniano y la excavación, en pacientes con atrofia óptica glaucomatosa y no glaucomatosa.
2. Valorar si la disminución de la capa de células ganglionares macular es mayor en pacientes con atrofia óptica no glaucomatosa que en los pacientes con glaucoma y comparar el patrón de afectación.
3. Explorar las posibles diferencias en los parámetros de OCT anteriormente mencionados entre la neuropatía glaucomatosa y los subgrupos de neuropatía óptica isquémica y compresiva.
4. Estudiar la presencia de edema macular microquístico en los pacientes con atrofia óptica glaucomatosa y no glaucomatosa.

## 5 METODOLOGÍA

### 5.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional transversal, realizado en el servicio de Oftalmología del Hospital de la Esperanza, del Parc de Salut Mar de Barcelona. Los sujetos del estudio provienen de la población adulta del área de referencia del Parc de Salut Mar de Barcelona.

Durante un periodo de 27 meses, se reclutaron secuencialmente pacientes con atrofia óptica de causa neurooftalmológica, visitados en la unidad de Neurooftalmología y pacientes con atrofia óptica glaucomatosa, visitados en la unidad de Glaucoma, para establecer dos grupos de estudio y comparar los parámetros de OCT realizada a los pacientes de cada grupo.

Debido a la menor frecuencia de neuropatías de causa neurooftalmológica y a las dificultades asistenciales durante la pandemia, para poder obtener un volumen muestral adecuado, una parte del estudio se realizó de forma retrospectiva, revisando las historias clínicas de pacientes consecutivos visitados desde julio de 2019 a octubre de 2020, mientras que de octubre de 2020 a octubre de 2021 se seleccionaron pacientes consecutivos de forma prospectiva.

## 5.2 Cálculo del tamaño muestral

La excavación del disco óptico es una de las características principales del glaucoma o NOG, que lo diferencia de otras causas de neuropatía óptica (NONG), en las que predomina la palidez del disco en lugar de la excavación. En la medida de los parámetros morfológicos del disco óptico con OCT, el índice excavación / disco o CDR vertical es uno de los mejores parámetros para el diagnóstico de glaucoma<sup>121,162,163</sup>. Por dicho motivo, se tomó el CDR vertical como variable principal a efectos del cálculo del tamaño de la muestra de este estudio.

Además, dada la elevada prevalencia del glaucoma respecto a las causas neurooftalmológicas, se supuso que el número de pacientes con NOG sería por lo menos el doble que el de los pacientes con NONG.

Diversos estudios en la literatura consultada ofrecen información sobre los valores de CDR vertical en pacientes con glaucoma<sup>113,162,164</sup>. De ellos se ha utilizado el que obtenía unos valores más exigentes en cuanto a número de efectivos para el cálculo del tamaño muestral<sup>162</sup>, con una media de 0,76 y una desviación típica de 0,21.

Asumiendo un riesgo  $\alpha$  de 0,05 y un riesgo  $\beta$  de 0,20 en un contraste bilateral, para detectar una diferencia en el valor medio de CDR vertical de al menos 0,1 entre ambos grupos, suponiendo que el valor esperado en el grupo de NOG fuera de 0,76 unidades y la desviación típica común de 0,21, con una ratio de sujetos de 2:1 en los grupos NOG y NONG, serían necesarios un mínimo de 104 pacientes en el grupo NOG y de 52 pacientes en el grupo NONG, siendo el total de la muestra de 156 pacientes.

## 5.3 Aspectos éticos

El proyecto de investigación de esta tesis doctoral fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Parc de Salut Mar (Anexo 1) y se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (64 Asamblea General, Fortaleza, Brasil, 2013).

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. Previamente recibieron una información detallada del estudio y de las pruebas realizadas que se iban a utilizar o de las pruebas que se iban a realizar.

Los datos recogidos para el estudio, procedentes de la historia clínica, fueron tratados con las medidas de seguridad y confidencialidad establecidas en cumplimiento del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD): Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016.

## 5.4 Criterios de inclusión

- Edad del paciente superior a 18 años.
- Libre aceptación de participar en el estudio dando su consentimiento informado por escrito.
- Pacientes con atrofia óptica de causa neurooftalmológica diagnosticada con los siguientes criterios por una subespecialista en Neurooftalmología:

- NOIANA: episodio agudo previo con edema de papila no doloroso documentado, defecto campimétrico estabilizado, papila de riesgo en el ojo contralateral y VSG y PCR normal si el paciente era mayor de 50 años.
  - Neuritis óptica: episodio agudo previo consistente con neuritis óptica desmielinizante en pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple.
  - Neuropatía óptica compresiva: causada por compresión de un tumor cerebral o compresión vascular confirmadas mediante RM.
  - Neuropatía óptica tóxico nutricional: historia clínica previa compatible, con toxicidad o deficiencia nutricional identificable y RM normal.
  - Neuropatía óptica traumática: traumatismo previo relacionado inequívocamente con la aparición de los síntomas clínicos.
  - Atrofia óptica secundaria a HTII: papiledema previo documentado y diagnóstico de HTII confirmado mediante RM, angioRM y punción lumbar.
  - Neuropatía óptica hereditaria: confirmación mediante test genético de la mutación conocida para dicha patología.
- Pacientes con el diagnóstico clínico de glaucoma crónico confirmado por una subespecialista en Glaucoma y los siguientes criterios de inclusión:
- Alteración de la papila con un índice excavación /disco > 0,6, asimetría de la excavación entre ambos ojos > 0,2 sin asociarse a una diferencia del tamaño papilar, adelgazamiento focal del anillo neuroretiniano o la presencia hemorragias peripapilares no atribuibles a otras causas.
  - Campo visual fiable y reproducible, compatible con el aspecto de la cabeza del nervio óptico.
  - PIO documentada superior a 22 mmHg.

## 5.5 Criterios de exclusión

- Pacientes con atrofia óptica de causa desconocida.
- Pacientes con enfermedades retinianas que pudieran ser causa de atrofia óptica secundaria.
- Pacientes con atrofia óptica no glaucomatosa y PIO >21 mmHg documentada.
- Pacientes con NOG y diagnóstico de glaucoma de tensión normal.
- Pacientes con hipertensión ocular (HTO) sin criterios de NOG.
- Defectos refractivos:
  - Miopía magna superior a -6 dioptrías (D).
  - Astigmatismo superior a 3D.
- Opacidad de medios (leucomas corneales, cataratas maduras).
- Anomalías congénitas del disco óptico como papila oblicua, presencia de fibras de mielina o drusas.
- Antecedente de cualquier otra enfermedad oftalmológica, excepto la especificada en cada grupo, como retinopatía diabética avanzada, que pudiese afectar el resultado de los campos visuales o los valores de la OCT.
- Antecedente de cirugía intraocular, excepto cirugía de catarata no complicada en ambos grupos y cirugía de glaucoma en el grupo de pacientes con NOG, ambas en un periodo igual o superior a los 6 meses previo a la realización de la OCT.

- Imágenes de OCT con errores de segmentación, artefactos y/o baja calidad de imagen.
- Imágenes de OCT realizadas con un dispositivo distinto del SS-OCT Triton.

## 5.6 Protocolo de estudio

Se revisaron las historias clínicas de pacientes que, derivados desde los centros de atención primaria o desde el servicio de urgencias del propio hospital, se visitaron en la unidad de Glaucoma y en la de Neurooftalmología, entre julio de 2019 y octubre de 2021. Se reclutaron secuencialmente, de forma retrospectiva y prospectiva en los periodos mencionados, los pacientes con neuropatía óptica glaucomatosa y no glaucomatosa que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión. A estos pacientes se les propuso participar en el presente estudio, se les entregó la hoja informativa y firmaron el documento de consentimiento informado, que quedan recogidos en el Anexo 2.

Sólo un ojo de cada paciente fue incluido en el estudio. Si ambos ojos cumplían los requisitos, se seleccionó uno al azar para el análisis.

A todos los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica, una campimetría y una OCT, que se detallan a continuación.

### 5.6.1 Exploración clínica oftalmológica

- Anamnesis: que recogía antecedentes patológicos sistémicos y oftalmológicos, así como medicación e intervenciones quirúrgicas previas.

- Valoración de la mejor agudeza visual corregida con refracción mediante optotipos, realizada por un/a optometrista. Los valores de AV se obtuvieron en escala decimal y se transformaron en escala logarítmica del mínimo ángulo de resolución (LogMAR).
- Exploración en lámpara de hendidura del segmento anterior, para evaluar el estado de la córnea, la transparencia de la cámara anterior, la presencia de catarata o de pseudofaquia.
- Medida de la presión intraocular, realizada, previa instilación de colirio de fluoresceína sódica y oxibuprocaina (Colirofta Fluotest®), con el tonómetro de aplanación de Goldman.
- Exploración binocular del fondo de ojo, previa midriasis con colirio de tropicamida (Colirofta Tropicamida® 10mg/ml), mediante lente de 90D en la lámpara de hendidura, para valorar los límites, coloración y excavación de la papila, el estado de la mácula y de la retina periférica.
- Exámenes habituales y específicos para glaucoma y neuropatías ópticas neurooftalmológicas, como gonioscopia, test de colores Ishihara, valoración de la presencia de DPAR, etc.

### 5.6.2 Campimetría

A todos los sujetos del estudio se les realizó una evaluación del campo visual con la estrategia algoritmo de umbral interactivo sueco (SITA, *Swedish Interactive Thresholding Algorithm*) 24-2, del campímetro Humphrey Field Analyzer 3 modelo 840 (Carl Zeiss Meditec, Alemania).

La exploración fue realizada por las auxiliares especialistas en óptica y optometría habituales, con amplia experiencia en la realización de esta prueba, por lo que la variabilidad entre operadores en este procedimiento se consideró inexistente. Previamente se explicó a cada paciente en qué consistía la prueba y la posibilidad de detenerla si lo precisaba. Para realizar la campimetría, se colocó la refracción para visión próxima adecuada en cada paciente en un soporte habilitado para ello. La graduación de la visión próxima la calcula el propio aparato en función de la edad del paciente y de su refracción en visión lejana.

La información obtenida se mide en decibelios (dB): unidad logarítmica de sensibilidad retiniana, inversamente proporcional a la intensidad luminosa del estudio.

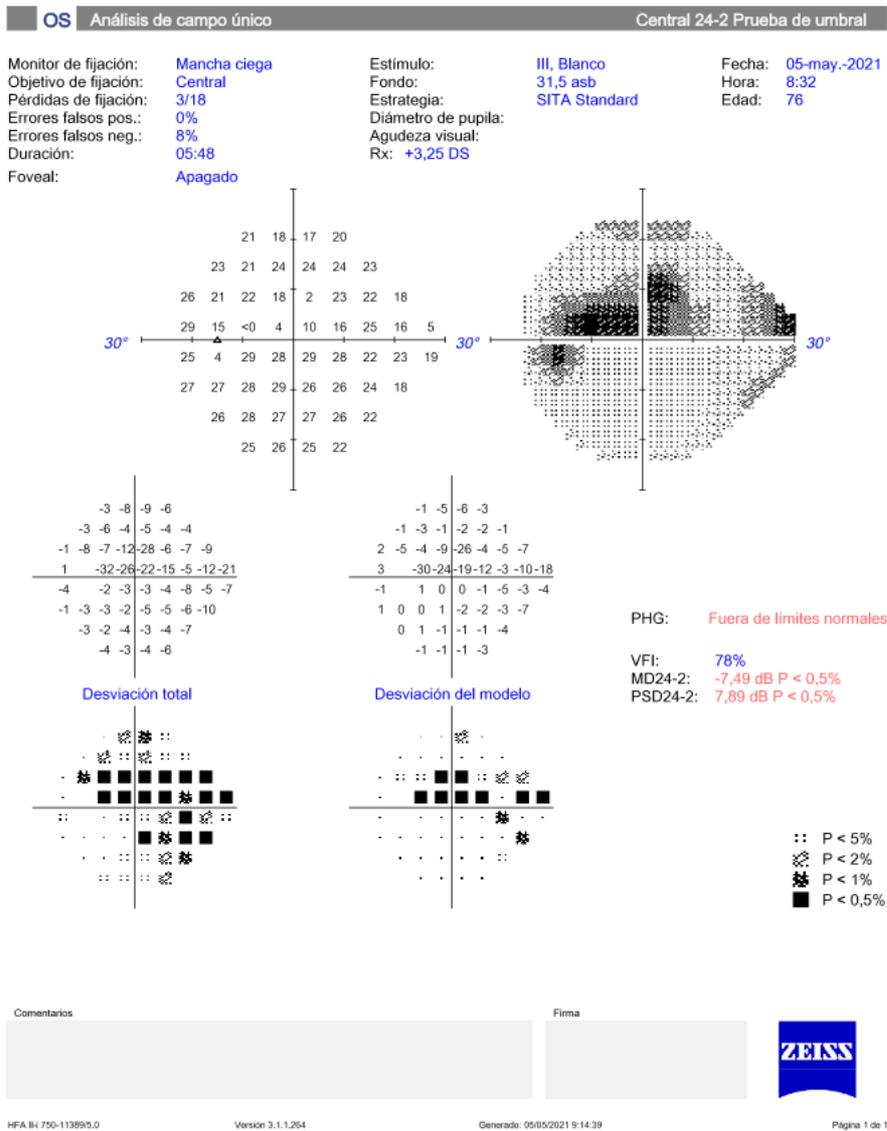
Los parámetros evaluados fueron:

- Desviación media (*Mean Deviation*, MD): es la media aritmética que representa la pérdida de sensibilidad de cada punto del campo visual del paciente estudiado, respecto al campo visual de un sujeto sano de la misma edad. Se correlaciona con el daño global del CV. En Humphrey se representa con un signo negativo y sus valores normales oscilan entre -2 y 2dB.
- Desviación estándar respecto al patrón (*Pattern Standard Deviation*, PSD): indica si hay diferencias entre los valores en el mapa de desviación total. Se calcula obteniendo la desviación estándar de todas las diferencias entre el umbral observado y el esperado para un sujeto sano de la misma edad. Este índice nos indica si el defecto campimétrico está localizado en algunas zonas o si tiene una distribución uniforme.
- Índice de función visual (*Visual Field Index*, VFI): es un índice sencillo e intuitivo que determina el porcentaje de pérdida del campo visual, siendo el 100% la función visual completa.

- Índices de colaboración del paciente:
  - Pérdidas de fijación: se valoran presentando estímulos en la mancha ciega, que el paciente no debería ver si está fijando correctamente. Se acepta hasta un valor <20%.
  - Falsos positivos: indica que el paciente responde en ausencia de estímulo. Un valor >15% indica que es un examen poco confiable e invalida la prueba.
  - Falsos negativos: ausencia de respuesta a estímulos en puntos donde ya hubo respuesta previamente. Miden la falta de atención o cansancio del paciente, aunque pueden aumentar en defectos campimétricos severos. Se aconsejan valores <20-25%.

Los defectos campimétricos debían ser reproducibles en al menos otro estudio campimétrico realizado al paciente en otra fecha previa. Se descartaron los campos visuales poco fiables según los criterios mencionados. El CV seleccionado debía estar realizado en una fecha inferior a 4 meses de la fecha de la realización de la OCT.

La figura 11 muestra un informe campimétrico, en el que se observan los parámetros y los criterios de fiabilidad mencionados.



**Figura 11. Perimetría SITA 24-2, Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Alemania).** Corresponde a un paciente del estudio, de 76 años, con un defecto arciforme superior paracentral secundario a neuropatía óptica glaucomatosa.

### 5.6.3 Tomografía de coherencia óptica

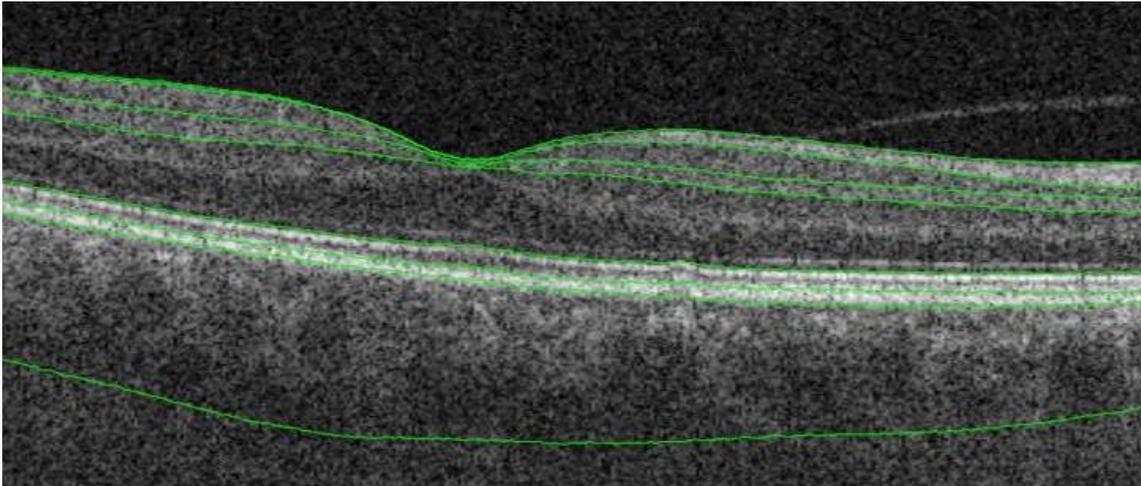
El dispositivo utilizado para el análisis estructural en este estudio es el *Deep Range Image (DRI) Triton Swept Source-OCT* (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón).

Esta OCT utiliza una fuente de luz de un láser de barrido de mayor longitud de onda (1.050 nm) respecto a tecnologías previas, lo que le permite obtener mayor rango de profundidad en las imágenes y visualizar hasta coroides y esclera y, al mismo tiempo, obtener una mayor resolución de todas las capas, desde la interfase vítreo-retina hasta la esclera, incluso a través de ciertas opacidades de medios, comparado con sus predecesores<sup>112</sup>.

Posee una alta velocidad de escaneo, de 100.000 *A-scans* por segundo, casi el doble que otros sistemas SD-OCT, que le permite una mayor rapidez en la obtención de imágenes, aproximadamente 0,01 segundo para obtener un *B-scan* y 0,9 segundos para obtener un *3D-scan*, minimizando las interferencias que distorsionan la imagen por el movimiento del ojo<sup>112,118</sup>.

El dispositivo utiliza un procedimiento totalmente automatizado, SMARTTrack™, de “alineación, enfoque y captura”. Obtiene una resolución lateral de 20 μm y axial óptica de 8 μm (digital 2,6 μm). Incorpora un algoritmo de segmentación automática, *Topcon Advanced Boundary Software* (TABS™), que detecta 7 capas utilizando las diferentes refringencias, tal como muestra la figura 12, y permite obtener mapas de espesor retiniano y coroideo.

Los resultados se comparan con su base de datos normativa de sujetos sanos ajustados por edad, estableciendo los umbrales para la comparación en los percentiles 1, 5, 95 y 99, codificados por colores. El registro PinPoint™ correlaciona la ubicación del *B-scan* con la imagen del fondo de ojo. El software incorporado detecta el mismo lugar de escaneado de la imagen fundoscópica en los sucesivos exámenes de seguimiento, lo que permite realizar comparaciones evolutivas<sup>112</sup>.



**Figura 12. Segmentación automatizada de 7 capas mediante el Topcon Advanced Boundary Software (TABSTM) de SS-OCT DRI Triton, Topcon.**

A los pacientes se les realizó una OCT de papila, de mácula y de capa de células ganglionares macular.

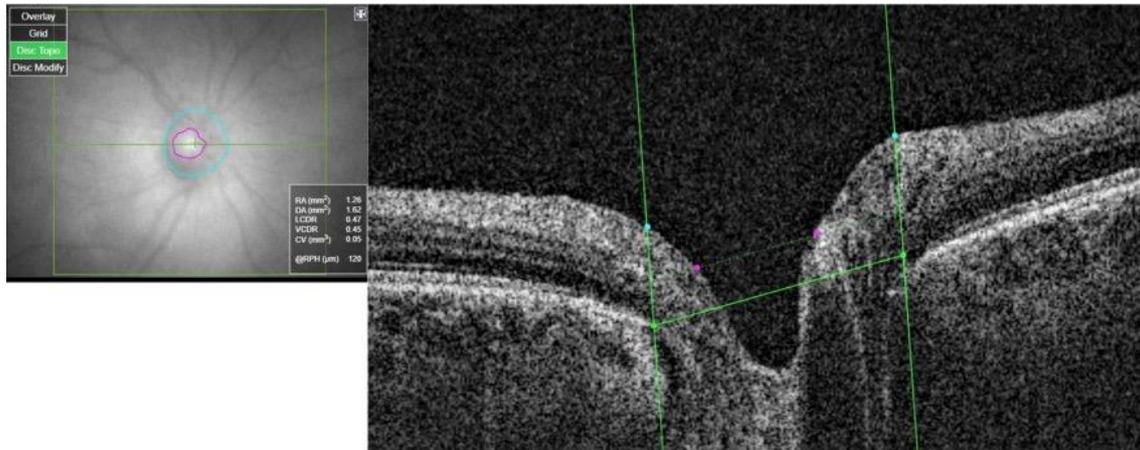
#### 5.6.3.1 OCT de papila

La OCT de papila se realizó mediante el protocolo de captura 3D *Disc* de 6 x 6 mm de área de escaneo, para valorar el espesor de la CFNRp y el análisis topográfico de la CNO.

El espesor de la CFNR se mide en la región peripapilar con escaneos circulares de 3,4 mm de diámetro centrados en la papila, en una orientación temporal-superior-nasal-inferior-temporal (TSNIT) (figura 8). Establece el espesor medio de la CFNRp total, en cuatro cuadrantes y en 12 sectores. Los parámetros de la CFNRp evaluados en nuestro estudio fueron, el espesor medio total y en cuatro cuadrantes: superior, inferior, temporal y nasal.

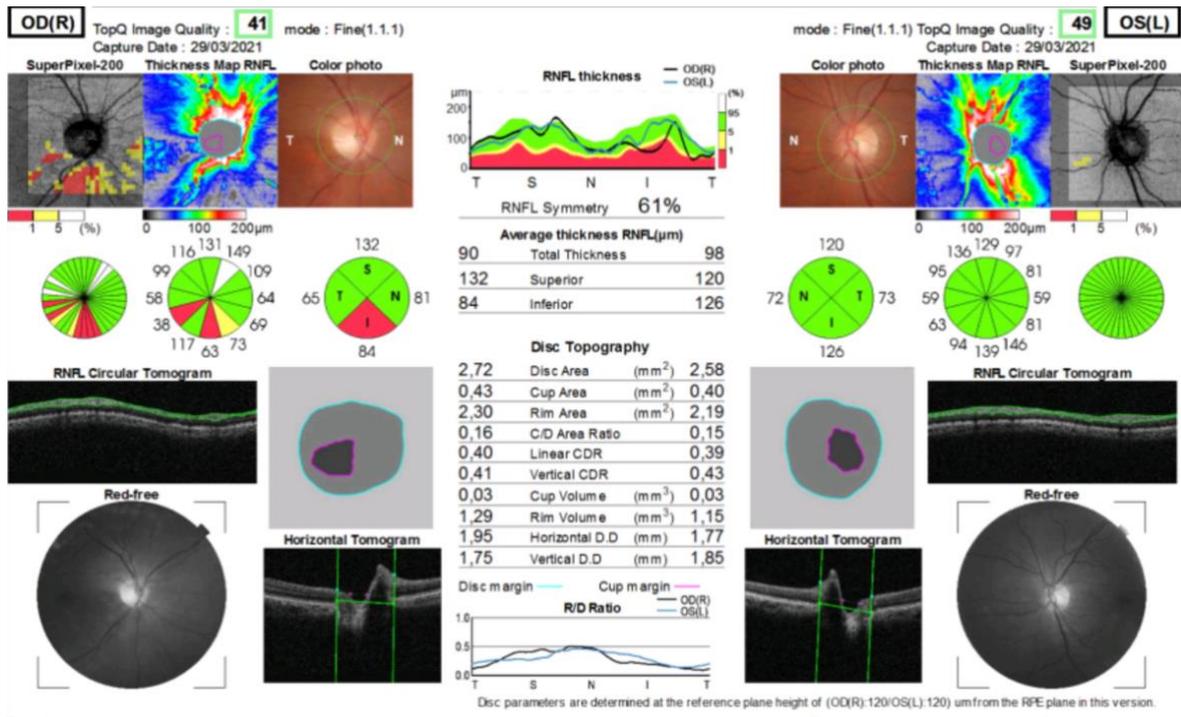
El análisis morfológico del disco se basa en la detección automática del contorno de la papila y se determina en un plano de referencia, a una altura de 120  $\mu\text{m}$  desde el plano del EPR, tal como muestra la figura 13.

Los parámetros topográficos analizados fueron: el área del disco, área de la excavación, área del ANR, índice área C/D, CDR lineal, CDR vertical, volumen de la excavación, volumen del ANR, diámetro horizontal y diámetro vertical del disco.



**Figura 13. Determinación del margen del disco óptico mediante SS-OCT DRI Triton, Topcon.** Los puntos verdes inferiores y la línea transversal continua indican el plano del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Las líneas verticales con los puntos y el círculo azules indican los márgenes del disco. La línea transversal discontinua indica el plano de medición de los parámetros topográficos del disco, a 120μm del plano del EPR. Los puntos y el círculo rosa indican los márgenes de la excavación.

La figura 14 muestra un informe de la OCT de papila del SS-OCT Triton con todos los parámetros de la CFNRp y de la morfología del disco obtenidos.

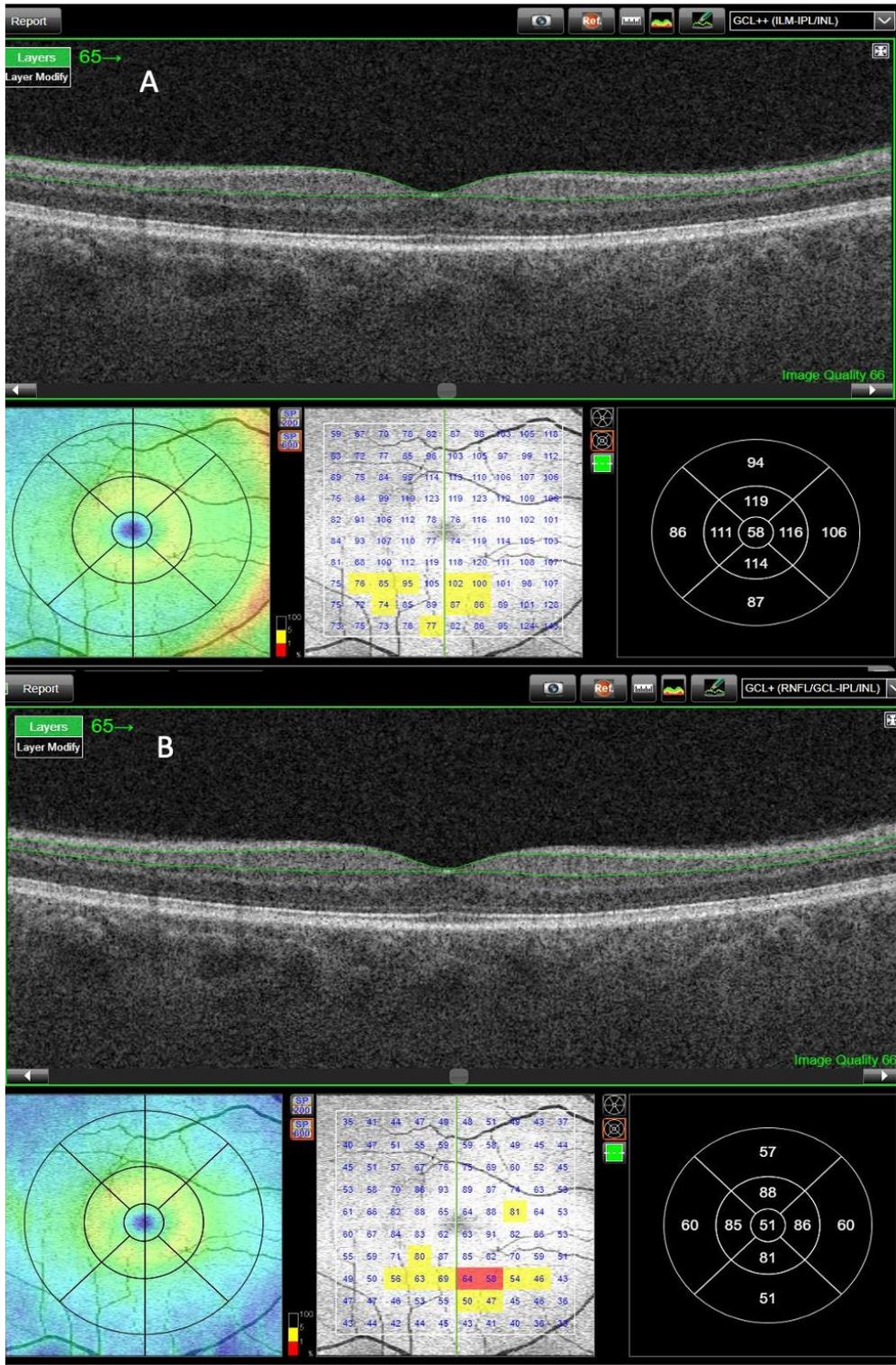


**Figura 14. Informe de OCT de papila bilateral realizada con el SS-OCT DRI Triton, Topcon.** Muestra los espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y los parámetros topográficos de la papila. Corresponde a una paciente del estudio, de 65 años con una atrofia sectorial de papila derecha secundaria a una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA).

### 5.6.3.2 OCT de células ganglionares

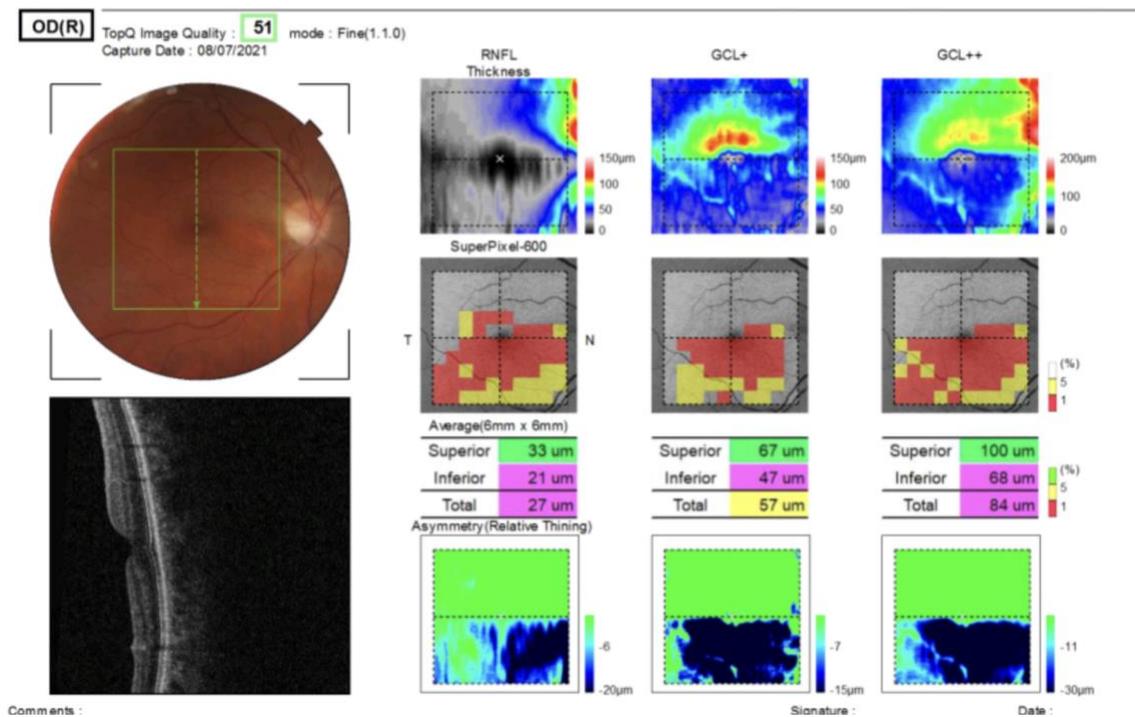
La OCT de las células ganglionares se realizó con el protocolo de adquisición 3D Mácula (V) de 6 x 6 mm de área de escaneo, centrada en la fóvea.

Este protocolo segmenta de forma automatizada el complejo de células ganglionares maculares (figura 15 A), identificado como GCL++, que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna. Está formado por los axones de la capa de fibras de la retina macular (CFNRm), los núcleos de la capa de células ganglionares y sus dendritas de la capa plexiforme interna (CCGPI). También segmenta automáticamente la CCGPI aislada (figura 15 B), identificada como GCL+, que va desde el límite de la CFNRm al límite de la capa nuclear interna.



**Figura 15. Segmentación automática de las capas retinianas internas en una imagen transversal de OCT macular.** (A): Segmentación (líneas verdes) del complejo de células ganglionares (GCL++), que incluye la capa de fibras nerviosas macular (CFNRm), la capa de células ganglionares y la plexiforme interna (CCGPI). (B): Segmentación aislada de la CCGPI (líneas verdes), denominada GCL+. En la parte inferior de A y B, mapa macular de los correspondientes espesores. Swept-Source OCT, DRI Triton, Topcon.

Los parámetros evaluados en nuestro estudio fueron el espesor medio total, del sector superior y del sector inferior de GCL++ y GCL+. La figura 16 muestra un informe de la OCT de células ganglionares de SS-OCT Triton con los mapas de espesor y los valores de sus parámetros.



**Figura 16. Informe de OCT de células ganglionares de ojo derecho, realizada con SS-OCT DRI Triton, Topcon.** Se observa un adelgazamiento del sector inferior. Corresponde a la misma paciente de la figura 16, con neuropatía óptica isquémica anterior no arteriética de ojo derecho. RNFL = capa de fibras nerviosas de la retina macular (CFNRm). GCL+ = capa de células ganglionares y capa plexiforme interna (CCGPI). GCL++ = CFNRm + CCGPI.

### 5.6.3.3 OCT macular

La OCT macular se realizó con el protocolo de adquisición radial o 3D Macula (H), de 7 x 7 mm, que obtiene un mapa de espesor total macular y permite valorar alteraciones cualitativas en las distintas capas.

No hemos incluido los valores cuantitativos maculares de espesor total en nuestro estudio. La hemos utilizado para descartar patología macular asociada severa, como criterio de exclusión de los pacientes, y para valorar la presencia de edema macular microquístico a nivel de la capa nuclear interna, por su asociación a diversas causas de neuropatía óptica<sup>165</sup>.

Todas las OCT fueron realizadas por los técnico/as optometristas habituales, con amplia experiencia en la realización de esta prueba, por lo que la variabilidad entre operadores en este procedimiento se consideró inexistente.

El DRI Triton SS-OCT incluye una escala de calidad en la imagen que indica la intensidad de la señal. Para este estudio se descartaron las imágenes de calidad inferior a 40 o las que el valor estaba enmarcado en rojo, así como las que tenían artefactos que podían inducir error en el valor de los parámetros.

## 5.7 Variables del estudio

- Demográficas:
  - Edad
  - Sexo
  - Lateralidad del ojo
  - Cirugía de catarata
  
- Causa de la atrofia óptica:
  - Neuropatía óptica glaucomatosa
  - Neuropatía óptica no glaucomatosa
    - Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica
    - Neuritis óptica desmielinizante
    - Neuropatía óptica compresiva

- Neuropatía óptica tóxico-metabólica
  - Neuropatía óptica traumática
  - Papiledema atrófico por HTII
  - Neuropatía óptica hereditaria
  
- Mejor agudeza visual corregida
  
- Campimetría estrategia SITA 24-2 Humphrey
  - Desviación o defecto medio (DM)
  - Desviación sobre patrón (PSD)
  - VFI
  
- Variables de OCT medidas con SS-OCT Triton
  - Espesores ( $\mu\text{m}$ ):
    - CFNRp: espesor total, cuadrante superior, inferior, nasal, temporal
    - GCL + (CCGPI): espesor total, superior, inferior
    - GCL ++ (CFNRm + CCGPI): espesor total, superior, inferior
  - Datos morfométricos de la papila:
    - Área del disco óptico
    - Área de la excavación
    - Área del anillo neuroretiniano
    - Volúmen de la excavación
    - Volumen del anillo neuroretiniano
    - Índice área excavación / área del disco óptico (C/D área ratio)
    - Índice lineal excavación / disco (CDR lineal)
    - Índice vertical excavación / disco (CDR vertical)
    - Diámetro horizontal del disco
    - Diámetro vertical del disco
  - Presencia de edema macular microquístico

## 5.8 Análisis estadístico

La recogida de datos se realizó con el programa Microsoft Excel 2016 (Microsoft Inc, Redmond, WA, EEUU).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics, versión 26 (International Business Machine Corporation, Armonk, NY, EEUU).

Las variables categóricas se expresan mediante número y porcentaje y las variables cuantitativas continuas mediante media  $\pm$  desviación estándar (DS). La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorow-Smirnov.

En el análisis bivariable comparativo entre los grupos NOG y NONG, las diferencias entre las variables categóricas se evaluaron mediante el test  $\chi^2$ . Para las variables continuas se aplicó el test *t* de Student si cumplían la normalidad, o, en caso contrario, la *U* de Mann-Whitney.

Posteriormente se realizó un análisis comparativo entre el grupo de NOG y los subgrupos de NONG que correspondían a la causa isquémica y la compresiva. Dado que el tamaño muestral de estos dos subgrupos era bastante menor, la comparación entre los 3 grupos diagnósticos se realizó con tests no paramétricos. Las variables cualitativas se compararon entre los tres grupos mediante test de  $\chi^2$ . Para las variables cuantitativas se aplicó el test de Kruskal-Wallis, procediéndose a comparaciones post-hoc dos a dos en caso de significación estadística. En dichas comparaciones múltiples se realizó la corrección Benjamini & Hochberg (BH) para ajustar los valores de *P*.

Valores de  $P < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

A partir de los datos recogidos y de los resultados del análisis comparativo, se realizó un análisis de regresión logística multivariable para obtener variables predictoras independientes de los valores de OCT, considerando como variable dependiente el diagnóstico del origen de la neuropatía, clasificado en dos grupos, NONG y NOG. Se seleccionaron las variables candidatas a entrar en el modelo a partir de los resultados significativos del análisis bivariable de los dos grupos. Se aplicaron los métodos de selección hacia delante, hacia atrás y de introducción a las variables candidatas.

Además, se calcularon los indicadores de rendimiento, incluidas las curvas de características operativas del receptor (ROC) y el área bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC), para diferenciar entre NGON y GON. El punto de corte se calculó como el punto con el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad.

## 6 RESULTADOS

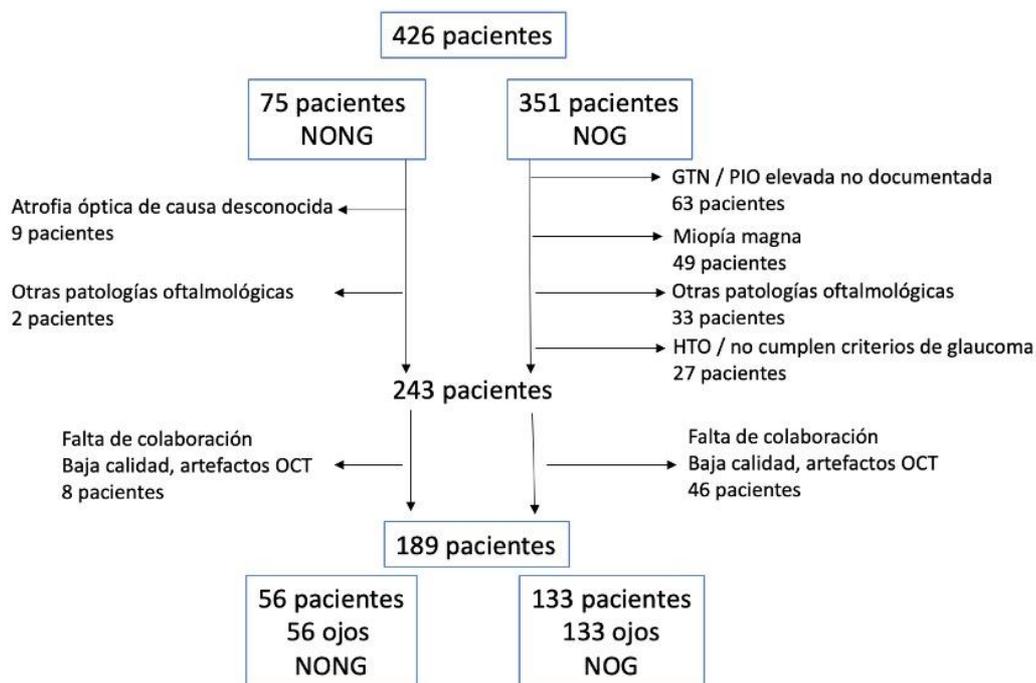
### 6.1 Caracterización de la muestra

Revisamos las historias clínicas consecutivas de 426 pacientes, 351 con glaucoma y 75 con atrofia óptica no glaucomatosa.

La figura 17 muestra las principales causas de exclusión. En el grupo de glaucoma fueron: diagnóstico de GTN o ausencia de PIO > 22 mmHg documentada, miopía magna, presencia de otras patologías oftalmológicas mencionadas, e HTO que no cumple criterios de NOG. En el grupo de neuropatías ópticas neurooftalmológicas, la principal fue la causa desconocida de la atrofia óptica o la falta de criterios completos para establecer el diagnóstico causal.

De los 243 pacientes finalmente seleccionados, se excluyeron 46 en el grupo de NOG y 8 en el grupo de NONG, por falta de colaboración para realizar las pruebas, y baja calidad o presencia de artefactos en la OCT.

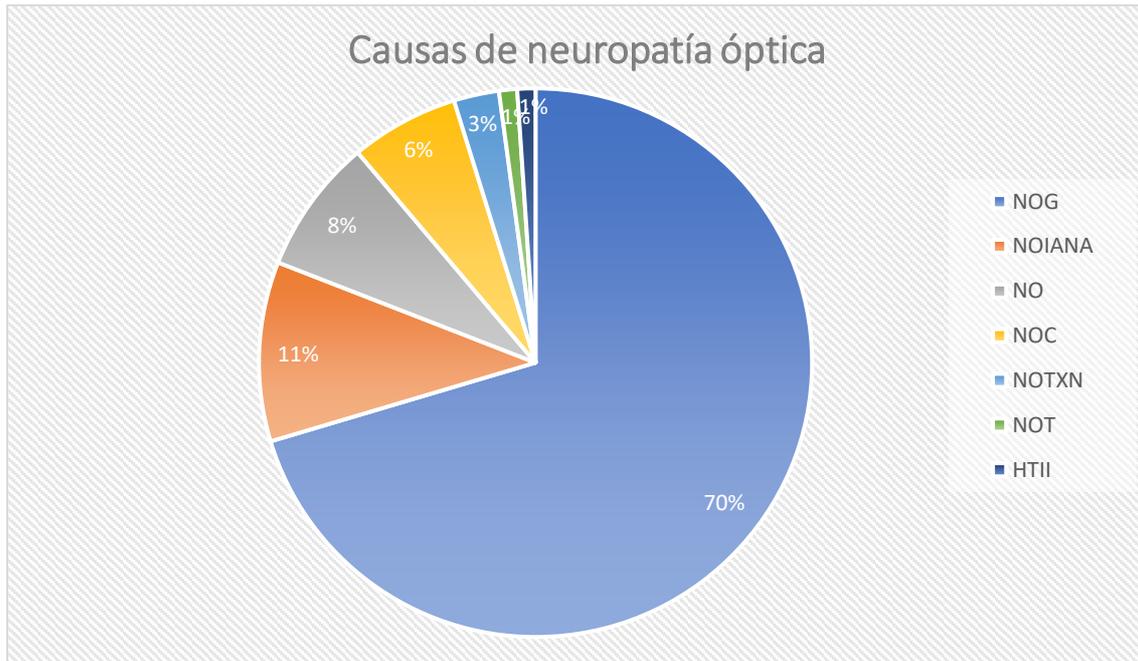
El número final de la muestra del estudio fue de 189 ojos de 189 pacientes, 133 en el grupo de NOG y 56 en el grupo de NONG.



**Figura 17. Diagrama de flujo de la selección de los participantes.** GTN= glaucoma de tensión normal. HTO= hipertensión ocular. NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NONG= neuropatía óptica no glaucomatosa.

Los 56 ojos con NONG tenían la siguiente distribución: 20 NOIANA, 15 neuritis óptica desmielinizante, 12 neuropatías ópticas compresivas, 5 neuropatías ópticas tóxico-nutricionales, 2 neuropatías ópticas traumáticas y 2 neuropatías ópticas por papiledema debido a hipertensión intracraneal idiopática. De las 12 NOG, 5 eran de pacientes con un macroadenoma hipofisario, 4 de pacientes con un meningioma intracraneal, 1 de un paciente con un tumor metastásico intracraneal, 1 de un paciente con un quiste aracnoideo y 1 de un paciente con compresión vascular.

La figura 18 muestra una distribución en porcentajes de las causas de neuropatía óptica, correspondiendo un 70% a la NOG y un 30% al grupo de NONG.



**Figura 18. Distribución de las causas de neuropatía óptica en los pacientes del estudio.** NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NOIANA= neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. NO= neuritis óptica. NOC= neuropatía óptica compresiva. NOTXN= neuropatía óptica tóxico nutricional. NOT= neuropatía óptica traumática. HTII= hipertensión intracraneal idiopática

## 6.2 Análisis comparativo de variables entre NOG y NONG

### 6.2.1 Variables demográficas y clínicas

La tabla 2 resume las características descriptivas principales de los dos grupos del estudio. Los pacientes del grupo de NOG eran significativamente mayores, con una media de edad de 71,75 años (DS 11,68), respecto a la edad media de 57,30 años (DS 16,25) del grupo de NONG. El rango de edad fue de 32 a 91 años en el grupo de glaucoma y de 22 a 86 años en el grupo de causa neurooftalmológica.

Asimismo, el número de pacientes intervenido de cataratas fue significativamente mayor en el grupo de NOG.

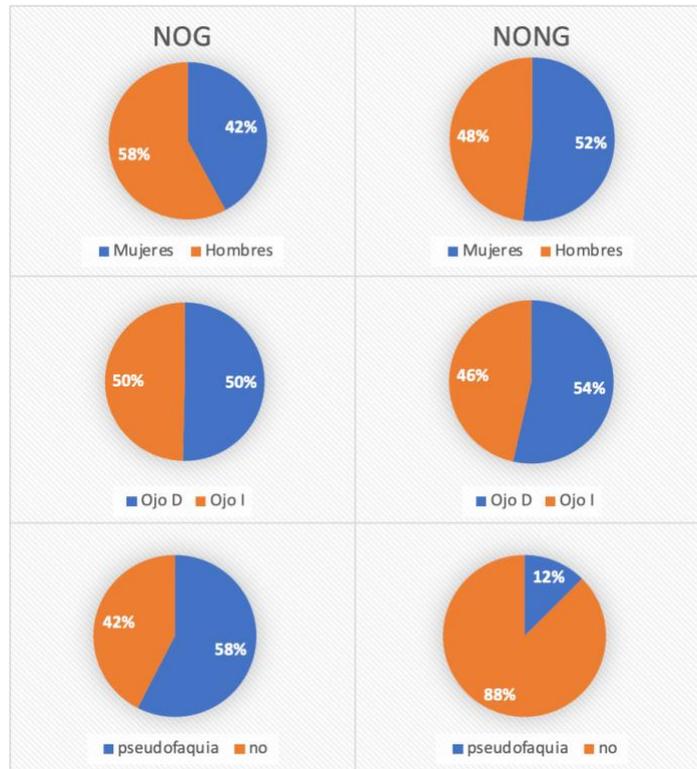
No hubo diferencias significativas en la distribución por sexos ni en la lateralidad del ojo estudiado.

**Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los dos grupos de estudio.**

	NOG n= 133	NONG n= 56	P valor
Edad (años, media $\pm$ DS)	71,75 $\pm$ 11,68	57,30 $\pm$ 16,25	<0,001*
Género (mujer / hombre)	56 / 77	29 / 27	0,222
Ojo (derecho / izquierdo)	67 / 66	30/26	0,688
Cirugía catarata (sí/no)	80 / 53	7 / 49	<0,001*
AV LogMAR (media $\pm$ DS)	0,25 $\pm$ 0,45	0,46 $\pm$ 0,43	0,178
CV DM (dB, media $\pm$ DS)	-12,62 $\pm$ 9,06	-12,31 $\pm$ 8,78	0,865
CV PSD (media $\pm$ DS)	7,44 $\pm$ 3,69	8,13 $\pm$ 4,36	0,301
CV VFI (% , media $\pm$ DS)	65,29 $\pm$ 29,03	63,39 $\pm$ 28,84	0,709

NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NONG= neuropatía óptica no glaucomatosa. DS= desviación estándar. AV= agudeza visual. CV= campo visual. DM= desviación media. PSD= desviación estándar respecto al patrón. VFI= índice de función visual. \* Relación estadísticamente significativa.

Los gráficos de la figura 19 muestran la distribución en porcentaje de las variables descriptivas categóricas.

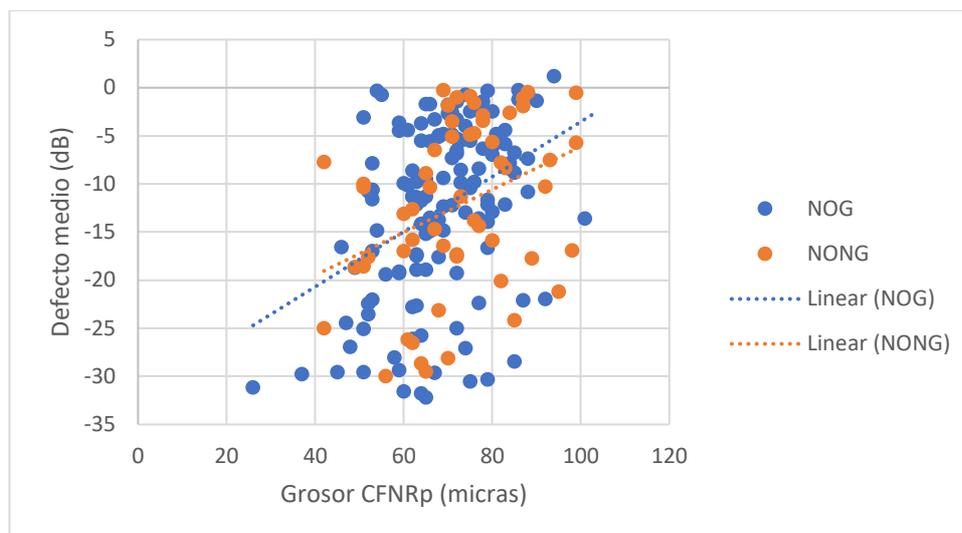


**Figura 19. Distribución en porcentaje de las variables descriptivas categóricas en ambos grupos.** NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NONG= neuropatía óptica no glaucomatosa. D= derecho. I= izquierdo

La agudeza visual no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (logMAR  $0,25 \pm 0,45$  en NOG y  $0,46 \pm 0,43$  en NONG) y tampoco las hubo en el defecto campimétrico, basado en los parámetros de desviación media ( $-12,62 \pm 9,06$  en NOG y  $-12,31 \pm 8,78$  en NONG), desviación estándar respecto al patrón e índice de función visual.

### 6.2.2 Capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar

La relación entre la desviación media del campo visual y el grosor total de la CFNRp se muestra en el gráfico de la figura 20. Ambos grupos presentaron una correlación media lineal que mostraba que, a mayor espesor de la CFNRp, menor era el defecto medio campimétrico.



**Figura 20. Relación entre el defecto medio campimétrico y el grosor total de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) en la neuropatía óptica glaucomatosa (NOG) y no glaucomatosa (NONG).**

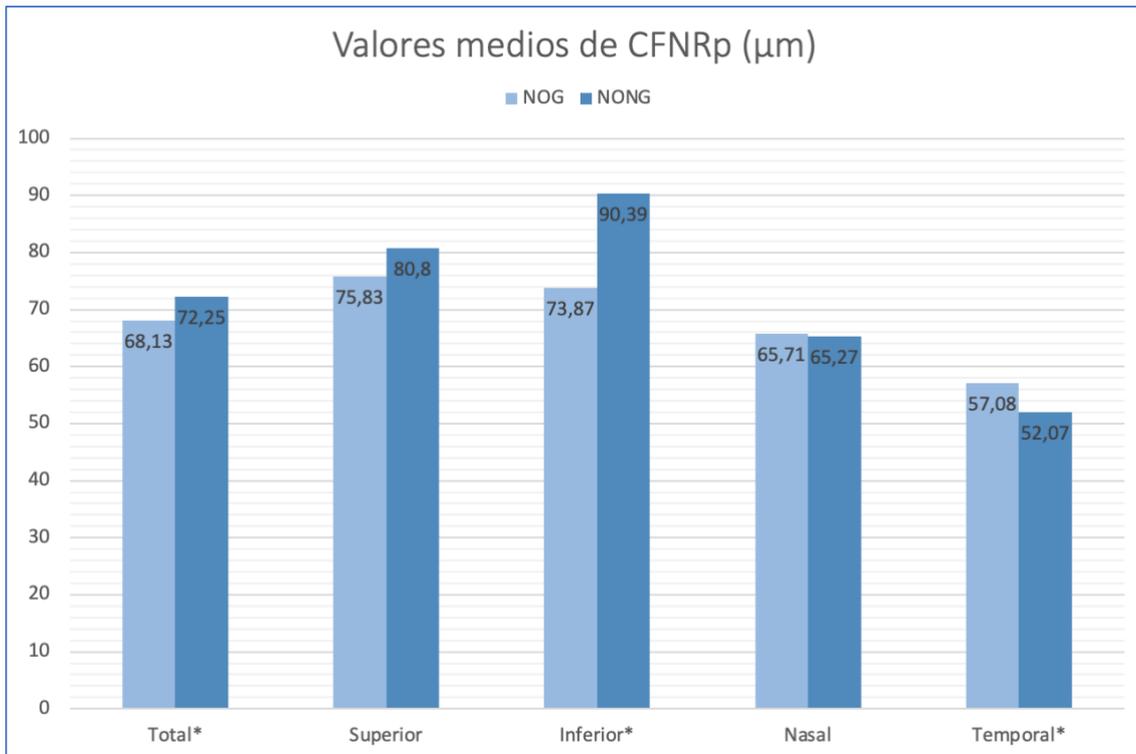
Los resultados de la comparación de la CFNRp entre ambos grupos se muestran en la tabla 3. Encontramos diferencias significativas en los valores de espesor total, inferior y temporal. Los pacientes con glaucoma tenían un espesor total de la CFNRp menor ( $P = 0,044$ ) así como del cuadrante inferior ( $P < 0,001$ ). Los pacientes neurooftalmológicos tenían el cuadrante temporal más adelgazado ( $P = 0,044$ ). Los cuadrantes superior y nasal no presentaron diferencias significativas entre NOG y NONG.

**Tabla 3. Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar medido con OCT en los grupos de neuropatía óptica glaucomatosa y no glaucomatosa.**

Espeor CFNRp ( $\mu\text{m}$ )	NOG n = 133 Media $\pm$ DS	NONG n = 56 Media $\pm$ DS	P valor
CFNRp total	68,13 $\pm$ 12,23	72,25 $\pm$ 13,97	0,044*
CFNRp superior	75,83 $\pm$ 18,47	80,80 $\pm$ 22,25	0,145
CFNRp inferior	73,87 $\pm$ 17,23	90,39 $\pm$ 23,59	<0,001*
CFNRp nasal	65,71 $\pm$ 15,15	65,27 $\pm$ 16,59	0,538
CFNRp temporal	57,08 $\pm$ 15,69	52,07 $\pm$ 15,62	0,044*

CFNRp= capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar. NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NONG= neuropatía óptica no glaucomatosa. DS= desviación estándar. \*Relación estadísticamente significativa.

La figura 21 muestra los gráficos de la comparación de los valores medios de grosor de CFNRp entre ambos grupos.



**Figura 21. Gráfico comparativo de los valores medios en micras de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar entre los grupos de neuropatía óptica glaucomatosa y no glaucomatosa. \*Relación estadísticamente significativa.**

### 6.2.3 Parámetros morfométricos del disco óptico

Tal como se muestra en la tabla 4, se obtuvieron diferencias significativas en casi todos los parámetros topográficos del disco óptico. Los pacientes con NOG presentaron menor área del disco ( $P = 0,037$ ) y mayor área de excavación ( $P < 0,001$ ), índice área C/D ( $P < 0,001$ ), CDR lineal ( $P < 0,001$ ), CDR vertical ( $P < 0,001$ ) y volumen de la excavación ( $P < 0,001$ ). Los pacientes con NONG tuvieron mayor

área del disco, diámetro horizontal ( $P = 0,037$ ) área del anillo neuroretiniano ( $P < 0,001$ ) y volumen del ANR ( $P < 0,001$ ).

**Tabla 4. Parámetros morfométricos del disco óptico medidos con OCT en los grupos de neuropatía óptica glaucomatosa y no glaucomatosa.**

Variables morfométricas DO	NOG n= 133 Media $\pm$ DS	NONG n= 56 Media $\pm$ DS	P valor
Área del disco (mm <sup>2</sup> )	2,14 $\pm$ 0,40	2,28 $\pm$ 0,41	0,037*
Área de la excavación (mm <sup>2</sup> )	1,58 $\pm$ 0,53	0,98 $\pm$ 1,41	< 0,001*
Área del ANR (mm <sup>2</sup> )	0,56 $\pm$ 0,42	1,30 $\pm$ 0,54	< 0,001*
Índice área C/D	0,74 $\pm$ 0,19	0,42 $\pm$ 0,22	< 0,001*
CDR lineal	0,85 $\pm$ 0,12	0,63 $\pm$ 0,18	< 0,001*
CDR vertical	0,89 $\pm$ 0,11	0,65 $\pm$ 0,18	< 0,001*
Volumen excavación (mm <sup>3</sup> )	0,44 $\pm$ 0,30	0,15 $\pm$ 0,16	< 0,001*
Volumen del ANR (mm <sup>3</sup> )	0,09 $\pm$ 0,12	0,35 $\pm$ 0,27	< 0,001*
DD horizontal (mm)	1,61 $\pm$ 0,17	1,67 $\pm$ 0,17	0,028*
DD vertical (mm)	1,70 $\pm$ 0,17	1,74 $\pm$ 0,15	0,130

DO= disco óptico. ANR= anillo neuroretiniano. C/D= excavación / disco. CDR= índice excavación / disco. DD= diámetro del disco. NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NONG= neuropatía óptica no glaucomatosa. \* Relación estadísticamente significativa.

## 6.2.4 Células ganglionares maculares

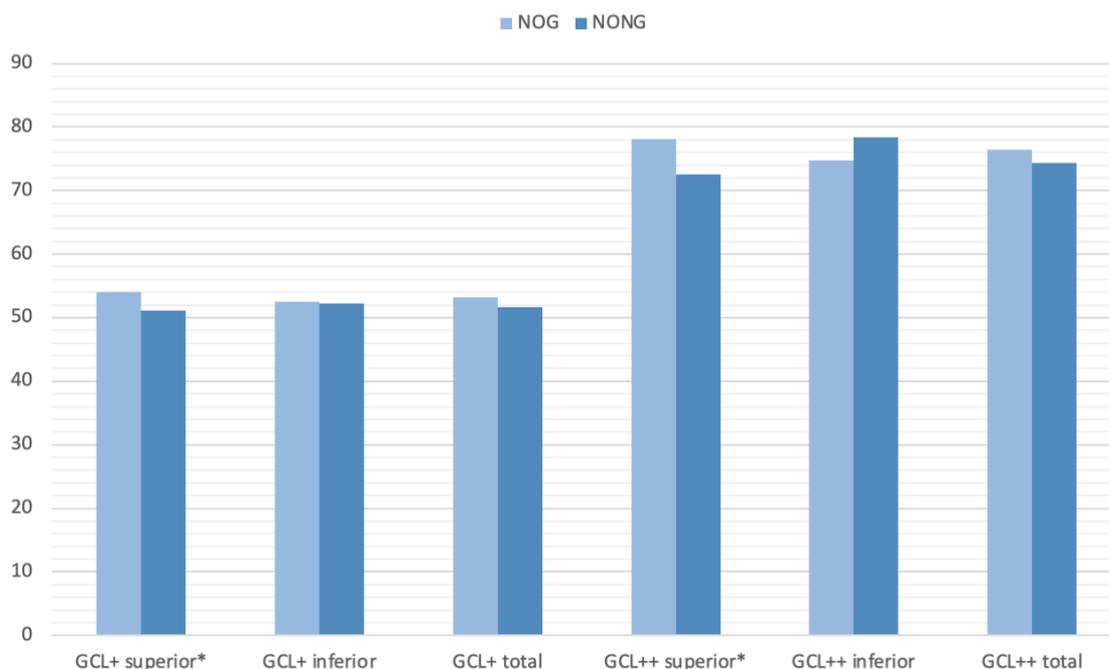
En cuanto al análisis del grosor del complejo de células ganglionares a nivel macular, la tabla 5 y el gráfico de la figura 22 muestran los resultados. Se dispone de estos resultados para 101 de los 133 pacientes con glaucoma y 53 de los 56 pacientes con NONG. Los pacientes con NONG presentaron menor espesor en el sector superior de la CGL+, es decir, la capa de células ganglionares y plexiforme interna ( $P = 0,015$ ) y de la CGL++, es decir, la CCGPI junto con la capa de fibras nerviosas a nivel macular ( $P = 0,015$ ). No encontramos diferencias significativas en el espesor total ni en el espesor inferior de GCL+ y GCL++ (todas  $P > 0,05$ ).

**Tabla 5. Espesor de la capa de células ganglionares maculares medido con OCT en los grupos de neuropatía óptica glaucomatosa y no glaucomatosa.**

Células ganglionares maculares ( $\mu\text{m}$ )	NOG n= 101 Media $\pm$ DS	NONG n= 53 Media $\pm$ DS	P valor
GCL + superior	54,07 $\pm$ 7,87	51,08 $\pm$ 7,50	0,015*
GCL + inferior	52,49 $\pm$ 6,91	52,28 $\pm$ 7,73	0,568
GCL + global	53,24 $\pm$ 7,06	51,68 $\pm$ 6,76	0,187
GCL ++ superior	78,08 $\pm$ 13,30	72,58 $\pm$ 14,49	0,015*
GCL ++ inferior	74,81 $\pm$ 12,64	78,42 $\pm$ 14,92	0,173
GCL ++ global	76,50 $\pm$ 11,76	74,32 $\pm$ 15,97	0,562

GCL+= capa de células ganglionares y plexiforme interna. GCL++= capa de células ganglionares, plexiforme interna y capa de fibras nerviosas a nivel macular. NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NONG= neuropatía óptica no glaucomatosa. \* Relación estadísticamente significativa.

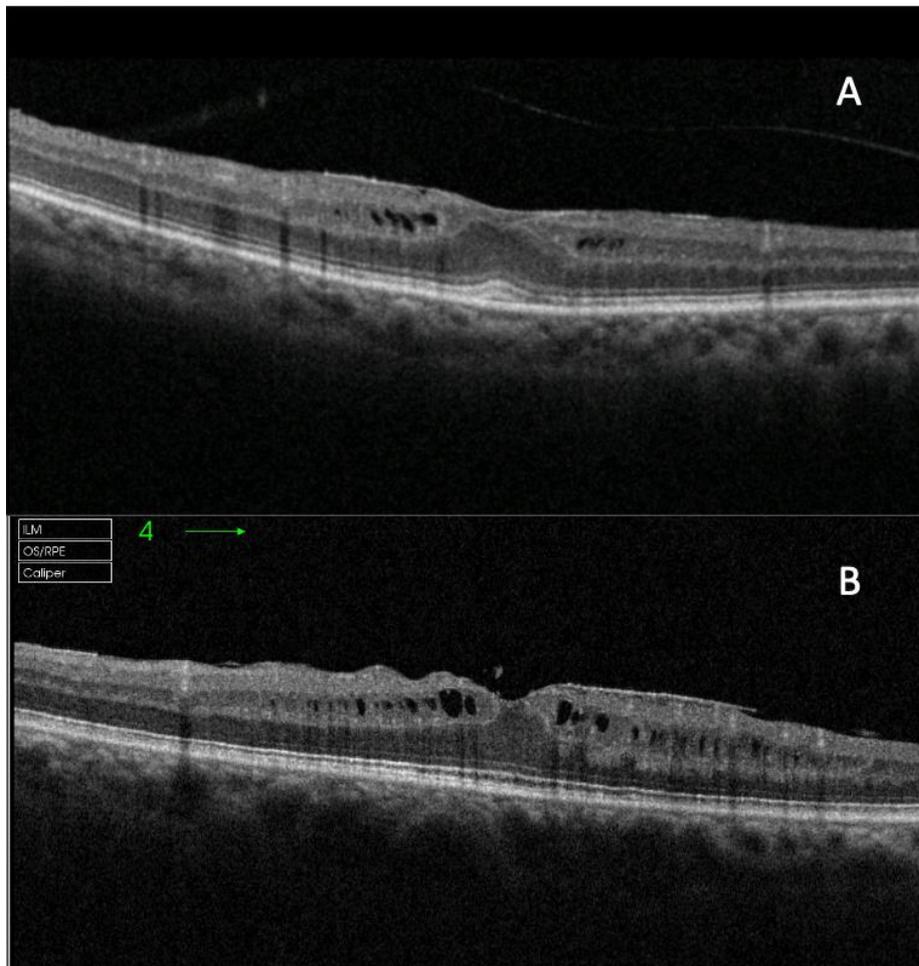
**Valores medios de células ganglionares ( $\mu\text{m}$ )**



**Figura 22. Gráfico comparativo de los valores medios de espesor de células ganglionares maculares.** GCL+= capa de células ganglionares y plexiforme interna. GCL++= capa de células ganglionares, plexiforme interna y capa de fibras nerviosas a nivel macular. NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NONG= neuropatía óptica no glaucomatosa. \* Relación estadísticamente significativa.

### 6.2.5 Edema macular microquístico

Solo observamos la presencia de EMM en la OCT macular de un paciente entre 109 (0,92%) en el grupo de NOG, que presentaba un glaucoma avanzado, y en un paciente entre 40 (2,5%) en el grupo de NONG, que presentaba atrofia óptica severa por compresión vascular, por lo que no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos ( $P = 0,457$ ). En la figura 23 se muestra el EMM de ambos casos.



**Figura 23. Edema macular microquístico.** A: corresponde al paciente con neuropatía óptica glaucomatosa avanzada. B: corresponde al paciente con atrofia óptica severa de causa compresiva.

## 6.3 Análisis comparativo de variables entre NOG y subgrupos de NONG

Realizamos una comparación del grupo de glaucoma con los subgrupos neurooftalmológicos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (20 ojos de 20 pacientes) y neuropatía óptica compresiva (12 ojos de 12 pacientes).

Los resultados descriptivos se muestran en la tabla 6. No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en la edad, ni en la distribución por sexo ni en la lateralidad. La proporción de ojos pseudofácicos fue significativamente superior ( $P < 0,001$ ) en el grupo de glaucoma (60,2%) respecto a los grupos de NOIANA y NOC (25 % y 16,7% respectivamente). Las diferencias en AV y DM del campo visual no fueron significativas, pero sí lo fueron los parámetros PSD y VFI campimétricos entre la NOG y la NOIANA ( $P = 0,001$  y  $P = 0,016$  respectivamente).

**Tabla 6. Comparación de características descriptivas entre el grupo glaucoma y los subgrupos neuropatía óptica isquémica y neuropatía óptica compresiva**

	NOG n= 133	NOIANA n= 20	NOC n=12	P valor			
				NOG vs NOIANA*	NOG vs NOC*	NOIANA vs NOC*	
Edad (años, media $\pm$ DS)	71,75 $\pm$ 11,68	67,70 $\pm$ 11,54	64,42 $\pm$ 13,69	0,077	0,117	0,112	0,083
Género M/H	56 / 77	8 / 12	5 / 7	0,984			
Ojo D /I	67 / 66	8 / 12	8 / 4	0,344			
Pseudofaquia	80	5	2	<0,001*			
AV LogMAR (media $\pm$ DS)	0,25 $\pm$ 0,45	0,63, $\pm$ 0,79	0,41 $\pm$ 0,57	0,156			
CV DM (dB, media $\pm$ DS)	-12,62 $\pm$ 9,06	-16,39 $\pm$ 6,66	-13,48 $\pm$ 9,33	0,097			
CV PSD (media $\pm$ DS)	7,44 $\pm$ 3,69	10,71, $\pm$ 3,10	8,77 $\pm$ 4,75	0,002*	0,001*	0,329	0,426
CV VFI (% , media $\pm$ DS)	65,29 $\pm$ 29,03	51,40 $\pm$ 21,80	55,67 $\pm$ 33,36	0,033*	0,016*	0,348	0,929

NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NOIANA= neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. NOC= neuropatía óptica compresiva. M= mujer. H= hombre D= derecho. I= izquierdo. AV= agudeza visual. CV= campo visual. DM= desviación media. PSD= desviación estándar respecto al patrón. VFI= índice de función visual. \*Valores de P ajustados con la corrección BH. \* Relación estadísticamente significativa.

La comparación de las variables de OCT de papila entre los 3 grupos se muestra en la tabla 7.

El análisis post hoc usando la corrección BH mostró que solo el subgrupo de NOIANA se diferenció significativamente del grupo de NOG en el cuadrante inferior de la CFNRp ( $73,87 \pm 17,23\mu\text{m}$  en el grupo de NOG vs.  $92,05 \pm 27,84\mu\text{m}$  en el subgrupo de NOIANA;  $P = 0.006$ ) No hubo diferencias significativas de espesor total ni de los otros sectores de CFNRp en ninguna de las comparaciones.

En cuanto a las variables topográficas del disco, encontramos diferencias significativas entre la NOG y la NOIANA, y entre la NOG y la NOC:

- Con un área del disco similar, la NOG y el subgrupo NOIANA mostraron diferencias significativas en el área de excavación, área del ANR, índice área C/D, CDR lineal, CDR vertical, volumen de excavación y volumen del ANR ( $P < 0,001$  en todas), siendo mayores los valores de excavación en la NOG y mayores los valores del ANR en la NOIANA.
- El área del disco y el DD horizontal sólo fueron significativamente mayores en la NOC respecto a la NOG ( $P = 0,039$  y  $0,026$  respectivamente) y también fueron significativos el resto de los parámetros, excepto el área y el volumen de la excavación. El área y el volumen del ANR fueron significativamente mayores en la neuropatía compresiva respecto a la NOG ( $P = 0,026$ ) y el índice área C/D, CDR lineal y CDR vertical fueron mayores en la NOG ( $P = 0,026$ ).

Sin embargo, ninguna de las variables morfométricas mostró diferencias significativas entre los subgrupos neuroftalmológicos NOIANA y NOC.

**Tabla 7. Comparación de las variables de OCT de papila entre el grupo glaucoma y los subgrupos neuropatía óptica isquémica y neuropatía óptica compresiva.**

Variables OCT Papila	NOG n= 133 Media $\pm$ DS	NOIANA n= 20 Media $\pm$ DS	NOC n=12 Media $\pm$ DS	P valor			
				NOG vs NOIANA*	NOG vs NOC*	NOIANA vs NOC*	
CFNRp total ( $\mu$ m)	68,13 $\pm$ 12,23	71,07 15,03	69,67 13,17	0,753			
CFNRp superior ( $\mu$ m)	75,83 $\pm$ 18,47	71,65 22,98	76,33 19,13	0,503			
CFNRp inferior ( $\mu$ m)	73,87 $\pm$ 17,23	92,05 27,84	85,00 22,26	0,005*	0,006*	0,125	0,775
CFNRp nasal ( $\mu$ m)	65,71 $\pm$ 15,15	62,85 17,45	58,75 11,62	0,160			
CFNRp temporal ( $\mu$ m)	57,08 $\pm$ 15,69	57,35 15,09	57,83 16,69	0,984			
Área disco (mm <sup>2</sup> )	2,14 $\pm$ 0,40	2,34 0,44	2,44 0,40	0,015*	0,070	0,039*	0,931
Área excavación (mm <sup>2</sup> )	1,58 $\pm$ 0,53	0,86 0,50	1,35 0,73	< 0,001*	< 0,001*	0,345	0,171
Área ANR (mm <sup>2</sup> )	0,56 $\pm$ 0,42	1,48 0,59	1,09 0,64	< 0,001*	< 0,001*	0,026*	0,233
Índice área C/D	0,74 $\pm$ 0,19	0,37 0,20	0,55 0,26	< 0,001*	< 0,001*	0,026*	0,171
CDR lineal	0,85 $\pm$ 0,12	0,59 0,17	0,71 0,22	< 0,001*	< 0,001*	0,026*	0,171
CDR vertical	0,89 $\pm$ 0,11	0,62 0,17	0,74 0,23	< 0,001*	< 0,001*	0,026*	0,171
Vol excavación (mm <sup>3</sup> )	0,44 $\pm$ 0,30	0,09 0,10	0,27 0,20	< 0,001*	< 0,001*	0,076	0,171
Vol del ANR (mm <sup>3</sup> )	0,09 $\pm$ 0,12	0,43 0,29	0,29 0,35	< 0,001*	< 0,001*	0,026*	0,171
DD horizontal (mm)	1,61 $\pm$ 0,17	1,69 0,18	1,76 0,17	0,008*	0,070	0,026*	0,910
DD vertical (mm)	1,70 $\pm$ 0,17	1,77 0,17	1,78 0,15	0,060	0,074	0,123	0,966

NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NOIANA= neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. NOC= neuropatía óptica compresiva. CFNRp= capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar. ANR= anillo neuroretiniano. C/D= excavación / disco. CDR= índice excavación / disco. DD= diámetro del disco \*Valores de P ajustados con la corrección BH. \* Relación estadísticamente significativa.

No encontramos diferencias significativas al comparar las variables de OCT de células ganglionares de la NOG con los subgrupos de NOIANA y NOC, como muestra la tabla 8. Las GCL+ y GCL++ superiores tampoco fueron significativas entre NOIANA y NOC.

**Tabla 8. Comparación de las variables de OCT de células ganglionares entre el grupo glaucoma y los subgrupos neuropatía óptica isquémica y neuropatía óptica compresiva.**

Variables OCT Células ganglionares ( $\mu\text{m}$ )	NOG n= 133 Media $\pm$ DS	NOIANA n= 20 Media $\pm$ DS	NOC n=12 Media $\pm$ DS	P valor			
				NOG vs NOIANA <sup>+</sup>	NOG vs NOC <sup>+</sup>	NOIANA vs NOC <sup>+</sup>	
GCL + superior	54,07 $\pm$ 7,87	51,11 $\pm$ 10,42	50,00 $\pm$ 5,22	0,071	0,102	0,119	0,966
GCL + inferior	52,49 $\pm$ 6,91	54,22 $\pm$ 9,56	51,33 $\pm$ 8,09	0,868			
GCL + global	53,24 $\pm$ 7,06	52,72 $\pm$ 8,41	50,67 $\pm$ 6,10	0,581			
GCL ++ superior	78,08 $\pm$ 13,30	71,83 $\pm$ 20,53	73,00 $\pm$ 10,88	0,093	0,070	0,293	0,831
GCL ++ inferior	74,81 $\pm$ 12,64	83,44 $\pm$ 19,51	77,42 $\pm$ 11,68	0,158			
GCL ++ global	76,50 $\pm$ 11,76	77,50 $\pm$ 16,92	75,17 $\pm$ 10,83	0,883			

GCL+= capa de células ganglionares y plexiforme interna. GCL++= capa de células ganglionares, plexiforme interna y capa de fibras nerviosas a nivel macular. NOG= neuropatía óptica glaucomatosa. NOIANA= neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. NOC= neuropatía óptica compresiva. <sup>+</sup>Valores de P ajustados con la corrección BH.

## 6.4 Variables de OCT con valor predictivo

Realizamos un análisis multivariable con un modelo de regresión logística para evaluar el rendimiento diagnóstico de las variables de OCT en la discriminación entre neuropatía óptica glaucomatosa y no glaucomatosa.

En este modelo la variable dependiente fue el diagnóstico de la neuropatía, subdividida en dos categorías, NOG y NONG, y se estimó la probabilidad de ser NONG.

Las variables predictoras independientes obtenidas fueron: edad, área del disco, CDR vertical, volumen de la excavación y GCL+ superior, tal como muestra la tabla 9. Calculando la probabilidad de pertenecer al grupo NONG, la edad, CDR vertical, volumen de la excavación y GCL+ superior mostraron una relación inversa con el diagnóstico de neuropatía de causa neurooftalmológica, mientras que el área del disco presentó una relación positiva o directa. Por lo tanto, como mayor es la edad,

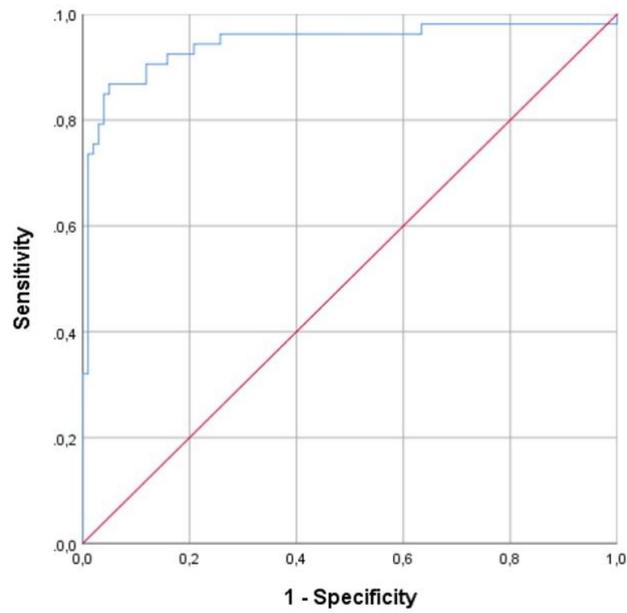
el CDR vertical, el volumen de la excavación y GCL+ superior, y menor es el área del disco, menor es la probabilidad de tener una neuropatía óptica no glaucomatosa.

**Tabla 9. Modelo de regresión logística multivariable**

VARIABLES n= 154	Coeficiente	P valor	OR (CI 95%)
Edad	-0,87	<0,001	0,917 (0,878 – 0,957)
Área del disco	2,151	0,003	8,595 (2,129 – 34,700)
CDR vertical	-8,272	0,005	0,00026 (0,000 – 0,078)
Volúmen de la excavación	-4,252	0,029	0,014 (0,000 – 0,651)
GCL+ superior	-0,142	<0,001	0,868 (0,008 – 0,942)

En este modelo la variable dependiente es el diagnóstico de NONG. Los valores de edad, CDR vertical, volumen de la excavación y GCL+ superior muestran una relación inversa con el diagnóstico de NONG, mientras que el valor del área del disco muestra una relación directa. OR= odds ratio. CI= intervalo de confianza. CDR= índice excavación / disco. GCL+= capa de células ganglionares y plexiforme interna.

Para evaluar la sensibilidad y especificidad del modelo de regresión logística multivariable, se realizó un análisis de curva ROC (*Receiver operating characteristic curve*), que mostró un área bajo la curva de 0,944 (intervalo de confianza de 95%: 0,898 – 0,991), como muestra la figura 24. Un punto de corte de la probabilidad pronosticada para este modelo en un valor de 0,688 permitiría alcanzar una sensibilidad del 71% con una especificidad del 90%.



**Figura 24. Curva ROC y área bajo la curva del modelo de regresión logística multivariable, para la predicción de NONG vs NOG. Un punto de corte de la probabilidad pronosticada de pertenecer al grupo NONG en un valor de 0,688 muestra una sensibilidad del 71% con una especificidad del 90%.**

## 7 DISCUSIÓN

### 7.1 De la metodología del estudio

La procedencia de los participantes del estudio fue el área del Parc de Salut Mar, visitados en un único centro, el hospital de la Esperanza, y derivados del área de atención primaria o del servicio de urgencias. La selección fue realizada por dos oftalmólogas, de forma no probabilística, según el orden de llegada de los pacientes, por lo que consideramos que es una muestra representativa de la población de estudio.

En cuanto a los criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes, queremos destacar que no fueron incluidos los pacientes con miopía magna, que suponen un subgrupo importante de pacientes con glaucoma, debido a las alteraciones peripapilares anatómicas que presentan estos pacientes, que pueden alterar los valores de espesor de la CFNRp y topográficos del disco óptico. Además, hay estudios que muestran que el aumento de longitud axial (LA) induce un error de magnificación, que no está contemplado en la base de datos normativa de la mayoría de los dispositivos de OCT y que puede influir negativamente en las medidas de los parámetros del disco<sup>166,167</sup>. Nosotros hemos publicado recientemente los resultados de un estudio realizado a 109 pacientes pertenecientes a la misma área poblacional que el estudio actual, en el que se observó que la LA se correlaciona negativamente con el grosor de la CFNRp (global, superior, nasal e inferior) y los parámetros topográficos del disco (área y ANR), medidos con SS-OCT Triton (Topcon)<sup>168</sup>, el mismo dispositivo que hemos utilizado en esta tesis. Otros trabajos similares al presente estudio también consideran la miopía alta un criterio de exclusión<sup>155,169</sup>.

Tampoco hemos incluido en el grupo de NOG a los pacientes con glaucoma normotensivo, que, tal como se ha mencionado en la introducción, representa un porcentaje importante dentro del glaucoma primario de ángulo abierto y, al no tener la PIO elevada, es el subtipo de glaucoma que presenta mayor reto en el diagnóstico diferencial con otras neuropatías ópticas. En un estudio prospectivo de 62 pacientes con GTN y 70 pacientes con GPAA con PIO elevada, Ahmed et al<sup>35</sup> reportaron la presencia de lesiones intracraneales compresivas clínicamente relevantes que afectaban la vía visual anterior en 4 (6,5%) de los pacientes con GTN, que no presentaban ningún signo clínico atípico, y en ningún paciente con GPAA. Ogata et al<sup>170</sup>, encontraron un mayor porcentaje de compresión del nervio óptico por la arteria carótida interna en los pacientes con GTN (49,5%), que en el grupo control (34,6%) y sugieren que esta compresión puede ser un factor causal o de riesgo en el GTN. Dado que, si no hay ningún signo de sospecha, no se realiza prueba de neuroimagen de forma sistemática en los pacientes con GTN por el bajo rendimiento diagnóstico, decidimos no incluir a estos pacientes para evitar un factor de confusión en el hipotético caso de que hubiera algún error diagnóstico. De todas formas, estudios previos no han encontrado diferencias morfológicas del disco óptico en OCT entre pacientes con GPAA de PIO elevada y GTN<sup>121,159</sup>, por lo que consideramos que los resultados podrían ser extrapolables a los pacientes con GTN.

Dentro del grupo de neuropatías ópticas no glaucomatosas hemos incluido varias causas neurooftalmológicas, para poder aumentar la potencia muestral, dada la menor prevalencia de estas neuropatías respecto al glaucoma. Además, si bien hay estudios que comparan la NOG con una sola causa neurooftalmológica, principalmente la compresiva<sup>99,159,161,171</sup> o la isquémica<sup>155,160</sup>, nosotras hemos querido dar un enfoque más acorde con la práctica clínica, en la que muchas veces, al evaluar una atrofia óptica, se nos plantea inicialmente el diagnóstico diferencial de si es glaucomatosa o neurooftalmológica. También por eso hemos incluido varias causas de NONG, siendo la NOC, la NOIANA y la neuritis óptica las de mayor

representación muestral, por su prevalencia y relevancia en el diagnóstico diferencial con la NOG de algunas de ellas, coincidiendo con otros estudios<sup>158,169</sup>.

El tamaño muestral final (189 pacientes, 133 con NOG y 56 con NONG), fue superior al calculado (156 pacientes, 104 con NOG y 52 con NONG) y superior o similar al de otros estudios publicados sobre este tema<sup>153,158,172</sup>.

Se seleccionó un solo ojo de cada paciente para estimar únicamente la variabilidad interindividual.

En nuestro estudio todas las imágenes de OCT fueron adquiridas por técnicos/as optometristas experimentados y con el mismo aparato de última generación SS-OCT Triton (Topcon) lo que conlleva una elevada validez interna.

## 7.2 De los resultados

### 7.2.1 Características demográficas y clínicas

En cuanto a las características demográficas y clínicas de los dos grupos de estudio, los pacientes con glaucoma fueron mayores y con mayor incidencia de pseudofaquia que los pacientes con NONG. Consideramos que se debe a que el glaucoma y la presencia de cataratas son más prevalentes en edades más avanzadas, y algunas causas neurooftalmológicas, como la neuritis óptica desmielinizante, son más prevalentes en pacientes más jóvenes. Estos datos coinciden con otros estudios publicados que comparan NOG y NONG de distintas causas<sup>173</sup>. Aunque la pérdida de fibras relacionada con la edad es pequeña, menor que la reproducibilidad entre pruebas<sup>124</sup>, cuando realizamos el segundo análisis

comparativo entre la NOG y dos subgrupos de NONG, la causa compresiva y la isquémica, los grupos fueron homogéneos respecto a la edad. Además, el modelo de regresión logística multivariable realizado posteriormente para evaluar la capacidad diagnóstica de las variables de OCT, estaba ajustado por edad, ya que esta variable estaba incluida en el modelo.

En cuanto a la intervención de catarata no complicada, supone una ventaja para la obtención de la OCT ya que mejora el artefacto que conlleva la disminución de señal inducida por opacidad del cristalino. De todas formas, al no incluir en el estudio pruebas de OCT con baja calidad de señal, consideramos que la diferencia entre ambos grupos en cuanto a pseudofaquia no influyó en los resultados.

Respecto a las variables clínicas funcionales del nervio óptico, aunque la agudeza visual media fue inferior en el grupo de NONG, queremos destacar que la diferencia no resultó significativa, ya que tradicionalmente se considera que la visión central se afecta con mayor frecuencia en las neuropatías no glaucomatosas<sup>4</sup>. Tampoco hubo diferencias significativas en los parámetros campimétricos MD, PSD y VFI, por lo que consideramos ambos grupos homogéneos en cuanto a funcionalidad. Sin embargo, en la comparación entre NOG y NOIANA, ésta presentó mayor PSD ( $P = 0,001$ ) y menor VFI ( $P = 0,016$ ), que creemos que puede ser debido a que en la neuropatía isquémica se produce un afectación sectorial y profunda del CV desde el inicio, mientras que en la neuropatía glaucomatosa la profundidad del defecto campimétrico depende de su estadio evolutivo.

Coincidiendo con otros estudios publicados, la relación entre el defecto medio campimétrico y el espesor medio de la CFNRp mostró una relación lineal<sup>159</sup>, aunque con cierta dispersión, en los dos grupos de neuropatías, NOG y NONG, lo que consideramos que aumenta la uniformidad comparativa en la correlación del daño funcional y estructural de ambos grupos. A pesar de ello, algunos estudios han mostrado que la neuropatía óptica compresiva presenta importante variabilidad en la relación estructura función en el momento del diagnóstico<sup>174</sup>.

## 7.2.2 Capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar

El grosor de la CFNRp es el parámetro de OCT más utilizado en el estudio estructural del glaucoma y otras neuropatías ópticas, ya que está ampliamente demostrada su capacidad para distinguir estas neuropatías de sujetos sanos, a pesar de los diferentes protocolos de software de los distintos aparatos de OCT<sup>121,122</sup>.

En la comparación entre NOG y NONG de nuestro estudio, el grosor de la CFNRp total y del cuadrante inferior fueron menores en el grupo de NOG y el cuadrante temporal estaba más adelgazado en el grupo de NOGN. Este resultado es coherente con la patogenia de ambos grupos, ya que en el glaucoma se produce un desplazamiento posterior principalmente de los polos superior e inferior de la lámina cribosa, que afecta preferentemente el espesor de los sectores inferior, infero-temporal, superior y súper-temporal de la CFNRp<sup>8,121</sup>, y varias de las causas de NONG afectan preferentemente al espesor de los sectores horizontales<sup>25</sup>.

Otros estudios publicados presentan resultados similares. Gupta et al<sup>175</sup>, mostraron que, para un espesor total de CFNRp similar, los pacientes con excavación de papila no glaucomatosa presentaban menor grosor en los cuadrantes nasal y temporal respecto a pacientes con excavación papilar glaucomatosa. Xiao et al<sup>169</sup>, compararon 74 pacientes con NOG incipiente y 70 con NONG, que incluía causas hereditarias, compresivas, tóxicas y neuritis. Para un defecto total de CFNRp similar, los sectores superior e inferior estaban más adelgazados en los pacientes con NOG inicial, mientras que el grupo de NONG presentaba mayor adelgazamiento del sector temporal.

A diferencia de estos estudios, en el nuestro había diferencias en cuanto al grosor total de la CFNRp entre ambos grupos, posiblemente porque incluimos pacientes con glaucomas más avanzados, pero encontramos un patrón de afectación de los sectores de la CFNRp similar. De acuerdo con nuestros resultados y con los

estudios publicados, podríamos considerar que, dentro de los sectores verticales y horizontales, el cuadrante inferior y el temporal respectivamente son los más relevantes en la comparación de ambos grupos de neuropatías ópticas.

Hemos realizado también un segundo análisis comparativo más específico de la NOG con los subgrupos de causa isquémica y compresiva, ya que son las que plantean mayor reto de diagnóstico diferencial según la literatura <sup>143</sup>. En este caso, para un espesor total de CFNRp similar, solo encontramos diferencias significativas en el cuadrante inferior, más adelgazado en la NOG que en la NOIANA, coincidiendo con otros estudios publicados<sup>150,155</sup>, pero no encontramos diferencias en ningún sector en la comparación del glaucoma con la neuropatía óptica compresiva, a diferencia de otras publicaciones.

Danesh Meyer et al<sup>159</sup> compararon 58 ojos con NOG y 69 con NOC, y encontraron diferencias significativas en los cuadrantes temporal y nasal, más adelgazados en la NOC. Además, específicamente el sector horario de las 3h en el cuadrante temporal presentó una buena sensibilidad y especificidad para discriminar entre NOG y NOC. Otros estudios han mostrado exclusivamente un mayor adelgazamiento del cuadrante inferior de la CFNRp en la NOG respecto a la NOC<sup>99,176</sup>.

La diferencia con nuestros resultados podría deberse al menor tamaño muestral de neuropatías compresivas en nuestro estudio y/o al hecho de incluir neuropatías avanzadas, que cursan con mayor afectación de la CFNRp, que puede producir una afectación más difusa en lugar de un patrón de afectación sectorial.

A pesar de las diferencias de espesor de cuadrantes de la CFNRp entre la NOG y la NONG, el modelo de regresión logística multivariable de nuestro estudio no aportó información estadísticamente significativa de ningún sector de la CFNRp con valor predictivo para diferenciar entre NOG y NONG.

### 7.2.3 Variables morfométricas del disco óptico

En nuestro estudio, los parámetros topográficos del disco óptico relacionados con el aumento de la excavación y el grosor del anillo neuroretiniano, fueron los que mostraron más diferencias entre los grupos de estudio y algunos de ellos tuvieron valor predictivo para el diagnóstico de NOG versus NONG.

Los pacientes con NOG presentaron mayor área y volumen de la excavación, índice área C/D, CDR lineal y vertical, mientras que los pacientes con NONG presentaron mayor área y volumen del ANR. Estos resultados corroboran que en el glaucoma predomina la excavación del disco respecto a otras causas de neuropatía óptica y que ésta puede ser cuantificada objetivamente mediante varios parámetros topográficos automatizados de la SS-OCT.

Las diferencias entre parámetros se mantuvieron al comparar la NOG con la NOIANA, pero la significación fue menor en la comparación de NOG y NOC, y, en este caso, el área y el volumen de la excavación no mostraron diferencias significativas. Estos resultados nos sugieren que los parámetros topográficos podrían tener mayor relevancia en diferenciar el glaucoma de la causa isquémica que el glaucoma de la causa compresiva, pero se necesitarían nuevos estudios con un mayor tamaño muestral para confirmarlo.

El CDR vertical y el volumen de la excavación fueron las variables morfométricas predictoras para discriminar entre NOG y NONG en el presente estudio. El parámetro CDR vertical ha mostrado una elevada precisión en el diagnóstico de glaucoma comparado con sujetos sanos<sup>121,163</sup> y, según nuestros resultados, también sería importante en el diagnóstico diferencial con otras neuropatías ópticas. Estos resultados están en línea con otras publicaciones. Danesh Meyer et al<sup>159</sup> reportaron que el índice área C/D, CDR vertical y el volumen de la excavación permitían discriminar entre NOG y NOC.

En cuanto al área del disco, fue menor en el grupo de NONG, y este parámetro resultó tener un valor predictivo. La valoración del tamaño de la papila es importante ya que el ANR y la excavación varían con él. El análisis de regresión logística multivariable nos permitió ajustar los resultados por área del disco para evitar este efecto de confusión. La influencia del tamaño de la papila en la patogenia del glaucoma es controvertida<sup>177</sup>. Algunos estudios han encontrado una correlación positiva entre el área del disco y el glaucoma y otros, como el nuestro, han encontrado mayor susceptibilidad en discos más pequeños<sup>178</sup>. Sin embargo, nuestros resultados se podrían explicar parcialmente por el hecho de haber excluido los pacientes con miopía magna con posibles discos ópticos mayores. En cuanto al grupo de NONG, solo la NOIANA está relacionada con un tamaño de papila pequeño. El hecho que este grupo incluya otras causas además de la isquémica podría justificar el resultado.

Con la evolución de la tecnología de la OCT, están apareciendo nuevos parámetros relacionados con la morfología de la papila para el diagnóstico del glaucoma, que podrían ser útiles para diferenciar la NOG de la NONG. En un estudio clínico consecutivo de 27 pacientes con GTN y 54 con NONG, que incluía NOIA, NOC, neuritis y causas hereditarias, Leaney et al<sup>153</sup> encontraron que la medición del grosor mínimo del ANR mediante el parámetro BMO-MRW diferencia eficazmente entre GTN y NONG con un alto nivel de sensibilidad y especificidad. La utilidad diagnóstica de la OCT para obtener imágenes y cuantificar diferentes aspectos de la lámina cribosa y el grosor coroideo peripapilar es prometedora<sup>129,160,161,172</sup>. Fard et al<sup>173</sup> observaron una mayor profundidad de la cara anterior de la LC en el glaucoma respecto a la excavación no glaucomatosa tras ajustar el grosor coroideo.

Sin embargo, estos nuevos parámetros no están disponibles en todos los aparatos de OCT y algunos de ellos todavía no están implementados de forma automatizada, por lo que aún no presentan una clara utilidad en la práctica clínica.

## 7.2.4 Capa de células ganglionares

El espesor del complejo de células ganglionares macular se ha estudiado en pacientes con glaucoma<sup>152,179</sup> y en varias causas de neuropatía óptica<sup>122,156,180-182</sup>, y se le ha sugerido un valor discriminativo más preciso en las neuropatías ópticas respecto al tradicional espesor de la CFNRp, que está sujeto a una mayor variabilidad anatómica<sup>171,183,184</sup>.

En nuestro estudio encontramos un adelgazamiento significativo del sector superior de la CCGPI (GCL+) y de la CCGPI + CFNRm (GCL++) en el grupo de NONG respecto a la NOG, sin encontrar diferencias en el grosor del sector inferior ni en el global.

Esta asimetría en el rafe horizontal tuvo valor predictivo, ya que el adelgazamiento del sector superior de la CCGPI fue una variable predictora para el diagnóstico de NONG en nuestro análisis de regresión logística multivariable.

La asimetría de espesor de hemicampos de CCGPI a lo largo de la línea media horizontal se ha descrito como signo de diagnóstico precoz de glaucoma<sup>99,185,186</sup>, y también en la NOIANA<sup>180</sup>. En el primer caso se afecta predominantemente el sector temporal inferior y en el segundo predomina el adelgazamiento superior.

Esta asimetría horizontal parece tener valor discriminativo entre NOG y NONG como muestran varios estudios, en línea con nuestros resultados. Xiao et al<sup>169</sup>, mencionados previamente, encontraron mayor adelgazamiento global de la CCGPI en el grupo de NONG respecto a pacientes con NOG inicial, para una pérdida de la CFNRp similar, sobre todo en los sectores nasal superior y nasal inferior, mientras que, en el grupo de glaucoma leve, el mayor adelgazamiento se produjo en los sectores inferior e inferotemporal. Lee et al<sup>158</sup>, han descrito el signo del rafe temporal (una delimitación lineal más larga que la mitad de la longitud entre el anillo interno y externo en el área temporal del mapa de espesor de la CCGPI), como una

herramienta de utilidad clínica prometedora para discriminar entre neuropatía óptica glaucomatosa y no glaucomatosa, ya que se observó en 61 de 67 ojos con NOG (91%) y sólo en 21 de 73 ojos con NONG (28,8%).

Las asimetrías de grosor de la CCGPI en la línea media vertical están descritas en neuropatías ópticas no glaucomatosas como las hereditarias, tóxico-carenciales, neuritis o compresivas. Varias publicaciones también han mostrado su utilidad para discriminar entre NOG y NONG<sup>169</sup>, principalmente con la causa compresiva supraselar. En el estudio de Lee et al<sup>171</sup>, la evaluación de los parámetros maculares mostró un mejor rendimiento que la evaluación de la CFNRp en la discriminación entre NOG y NOC, siendo el grosor de la capa de células ganglionares macular en los subcampos internos superior y nasal, los dos mejores parámetros para realizar esta discriminación. Laowanapiban et al<sup>99</sup> hallaron que una relación de grosor de CCGPI nasal -temporal  $\leq 0,95$  presentaba buena sensibilidad y especificidad para la NOC suprasellar, y una relación superior-inferior de CCGPI  $\geq 1,10$  junto con un adelgazamiento temporal inferior, presentaban buena sensibilidad y especificidad para NOG, por lo que permitían diferenciar entre NOG y NOC. En el estudio de Lee et al<sup>176</sup>, encontraron que la CCGPI supero nasal fue el mejor parámetro para discriminar NOG de NOC.

En nuestro estudio, la comparación del glaucoma con la NOIANA o con la neuropatía compresiva, no evidenció diferencias de grosor de la CCGPI global ni de los sectores superior o inferior. Sería preciso un estudio con mayor tamaño muestral de estos subgrupos para confirmarlo, pero las diferencias de nuestros resultados pueden deberse, por un lado, a que no sólo hemos incluido pacientes con afectaciones leves o moderadas, sino también pacientes con neuropatías severas, que pueden conllevar un adelgazamiento difuso y menos específico de la CCGPI. Por otro lado, a la diferencia de patrón de sectores evaluados, ya que nuestro análisis utiliza un patrón más simple del SS-OCT: global, superior e inferior, que impide valorar cuantitativamente si hay una mayor afectación del sector nasal. De todas formas, las asimetrías en el meridiano vertical se pueden observar de forma cualitativa en el mapa de elevación de la SS-OCT de CG, que aconsejamos

valorar siempre juntamente con los datos cuantitativos, y que no han quedado reflejadas en el presente estudio.

Por el mismo motivo, se podría explicar que no hayamos encontrado diferencias en el sector inferior de la CCGPI entre la NOG y la NONG, coincidiendo con otros estudios<sup>176</sup>, ya que la CCGPI inferior se puede dividir en una parte nasal y una temporal. Si la parte nasal inferior está afectada en algunas NONG como la compresiva y la parte temporal inferior lo está en la NOG, el espesor global inferior de la CCGPI puede no diferir significativamente entre la NOG y la NONG.

### 7.2.5 Edema macular microquístico

La asociación de pequeños espacios quísticos verticales en la capa nuclear interna (células bipolares) perifoveal con la atrofia óptica fue descrita por Gelfand et al<sup>132</sup> en 2012 en pacientes con esclerosis múltiple. Posteriormente se ha asociado a otras causas de neuropatía óptica y parece ser un marcador de atrofia óptica severa, sobre todo en pacientes jóvenes<sup>133</sup>.

En nuestro estudio solo hemos encontrado EMM en una paciente de 77 años con glaucoma avanzado (0,91% de NOG) y en un paciente de 53 años con atrofia óptica severa causada por compresión vascular (2,56% de NONG), y la diferencia no fue significativa. Datos publicados refieren una prevalencia similar<sup>187</sup>, aunque en nuestro caso podría estar influenciada por la edad de la muestra.

En la revisión de Kessel et al<sup>134</sup>, describen la presencia de EMM en neuropatías ópticas en pacientes de cualquier edad, aunque predominaría en pacientes más jóvenes. Se asocia a la severidad de la enfermedad y a múltiples causas, aunque las más prevalentes serían las neuropatías ópticas hereditarias (38,5%), seguido de NMOSD (19,5%), y menos frecuentes el glaucoma y la EM (<4%). La causa compresiva, como nuestro caso, también está descrita y podría tener una incidencia

mayor de la esperada según el estudio de Monteiro et al<sup>188</sup>, que lo describe en 12 ojos de 26 pacientes con afectación temporal del campo visual por compresión quiasmática de larga evolución.

En cuanto al mecanismo causal, no se ha asociado a escape vascular y se describen 3 hipótesis principales: aumento de la tracción vítrea macular debido a la pérdida de células ganglionares, degeneración transináptica retrógrada a nivel de la capa nuclear interna, o alteración de la homeostasis de fluidos por pérdida de células de Müller en las capas internas retinianas. No se conoce un tratamiento efectivo, aunque se ha postulado que la acetazolamida podría ser eficaz<sup>189</sup>.

De acuerdo con nuestros resultados, la presencia de EMM no ha servido para discriminar entre NOG y NONG, aunque dada su baja incidencia, serían necesarios estudios con mayor tamaño muestral para confirmarlo. Los dos pacientes tenían una atrofia óptica severa, por lo que coincidimos con la literatura en que el EMM sería un marcador de neuropatía óptica avanzada, independiente de la causa de esta<sup>134</sup>.

### 7.3 Aportaciones y limitaciones del estudio

En este estudio hemos evaluado si varios parámetros cuantitativos del disco óptico y de las capas maculares obtenidos mediante SS-OCT se comportaban como factores predictores independientes de neuropatía óptica no glaucomatosa en pacientes con atrofia óptica, incluyendo las causas de NONG más prevalentes, ya que la combinación de parámetros aumenta el rendimiento diagnóstico<sup>121</sup>. De todos ellos, el CDR vertical, el volumen de la excavación y la CCGPI macular superior, mostraron valor predictivo para diferenciar entre NOG y NONG. Los pacientes con NONG tienen menor CDR vertical, menor volumen de excavación y menor grosor de la CCGPI superior respecto a los pacientes con NOG.

Si bien en la literatura podemos encontrar varias publicaciones que determinan las variables de OCT predictoras de glaucoma o de otras neuropatías ópticas de causa específica respecto a individuos normales, son pocos los estudios que evalúan las variables de OCT predictoras para la discriminación entre glaucoma y atrofia óptica neurooftalmológica que incluya varias causas, y menos aún los que utilizan los parámetros automatizados de la Swept-Source OCT DRI Triton (Topcon). Una parte de nuestros resultados ha sido publicada recientemente<sup>190</sup>.

Este estudio confirma que la SS-OCT es útil como prueba adicional en el ámbito clínico para discriminar el glaucoma de la atrofia óptica no glaucomatosa. Consideramos que es importante analizar previamente la calidad de la prueba y la segmentación automática, para evitar artefactos que puedan inducir resultados erróneos y, además de la clásica valoración de los espesores, valorar los patrones de afectación y los parámetros morfométricos, ya que la combinación de algunos de ellos puede aumentar la capacidad discriminativa de la prueba.

Sin embargo, hay que considerar varias limitaciones en nuestro estudio:

Primero, aunque los resultados pueden ayudar a diferenciar entre NOG y NONG en combinación con otros factores clínicos, la agrupación de diferentes etiologías de la NONG podría afectar a la generalización de datos.

Segundo, el estudio no tuvo la potencia suficiente para identificar diferencias entre subtipos específicos de NONG, pero el reclutamiento de las NONG, mucho menos frecuentes que el glaucoma, quedó condicionado por el marco temporal del estudio. Nuevos registros de datos más amplios pueden ayudar a identificar características de la OCT que ayuden a diferenciar cada una de las causas de NONG.

Tercero, ya hemos comentado que en el grupo de NOG incluimos solamente pacientes con glaucoma de tensión elevada y excluimos los pacientes con glaucoma normotensivo, que son más difíciles de diferenciar de la neuropatía óptica

no glaucomatosa. Aunque estudios previos no han encontrado diferencias en la morfología del disco óptico con OCT en estos dos grupos de glaucoma<sup>159</sup>, nuestros resultados podrían no ser extrapolables a la población con GTN.

Cuarto, no hemos clasificados los grupos en función de la severidad de la neuropatía y hemos incluido pacientes con estados avanzados de atrofia óptica en ambos grupos. La afectación severa de los parámetros de OCT en algunos de ellos puede haber inducido el “efecto suelo” ya comentado, que podría haber afectado su capacidad discriminativa.

Quinto, el modelo de segmentación de la capa de células ganglionares más simple, superior e inferior, puede haber impedido valorar alteraciones del espesor nasal o temporal que podrían haber aportado valor discriminativo adicional.

## 8 CONCLUSIONES

1. En la población estudiada, los marcadores obtenidos mediante SS-OCT Triton: área del disco, CDR vertical, volumen de la excavación y CCGPI superior (GCL+), junto con la edad, son factores predictores independientes para el diagnóstico de neuropatía óptica no glaucomatosa en pacientes con atrofia óptica. Todos muestran una relación inversa con el diagnóstico de NONG excepto el área del disco, que es directa. Este estudio confirma que la SS-OCT es útil como prueba adicional en el ámbito clínico para discriminar el glaucoma de la atrofia óptica no glaucomatosa.
2. El cuadrante inferior y el cuadrante temporal de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar presentan diferencias significativas en la comparación de ambos grupos de neuropatías ópticas. Sin embargo, no aportan información estadísticamente significativa al ajustar por los parámetros anteriormente mencionados y carecen de valor predictivo para diferenciar entre NOG y NONG según el presente estudio. Los parámetros morfométricos del disco óptico son los que han mostrado más diferencias significativas entre la NOG y la NONG. En el glaucoma son mayores los valores de los parámetros relacionados con la excavación y en la NONG los parámetros relacionados con el anillo neuroretiniano.
3. El sector superior de la capa de células ganglionares macular es el único en el que existe una diferencia significativa en la comparación entre ambos grupos de neuropatías. Presenta menor espesor en pacientes con NONG y tiene valor predictor de NONG. No hemos encontrado diferencias significativas en el espesor global ni en el sector inferior de la CCGPI.

4. En la comparación entre la NOG y los subgrupos correspondientes a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica y neuropatía óptica compresiva, sólo hemos encontrado diferencias en el cuadrante inferior de la CFNRp entre la NOG y la NOIANA. Los parámetros topográficos de la papila presentan más diferencias entre la NOG y la NOIANA que entre la NOG y la NOC. No hemos encontrado diferencias significativas en el espesor de la capa de células ganglionares entre estos grupos.
  
5. La presencia de edema macular microquístico se asocia a atrofia óptica severa, con una incidencia baja (inferior al 3%) en los grupos de NOG y NONG de nuestro estudio.

## 9 FUTUROS ESTUDIOS

Queremos realizar un estudio prospectivo para la validación de este modelo predictivo en otra muestra de pacientes de la misma área de población.

Con el avance del software y de la tecnología de OCT y de angio-OCT se podrán desarrollar nuevos estudios prospectivos que permitan observar con mayor resolución y cuantificar nuevos parámetros estructurales de la cabeza del nervio óptico, que nos permitan comprender mejor la fisiopatología de las neuropatías ópticas y nos ayuden a discriminar su causa.

Por otro lado, el uso de la OCT como prueba rápida, inocua y de alta resolución, es especialmente adecuado para el análisis de big data. Bases de datos extensas nos pueden ayudar a redefinir criterios diagnósticos y mejorar el rendimiento diagnóstico para diferenciar las diversas causas de neuropatía<sup>176</sup>.

## 10 BIBLIOGRAFÍA

1. Hogan M, Alvarado J, Weldell J. *Histology of the Human Eye*. (Saunders, ed.); 1971.
2. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(6):2012-2018.
3. Tam Sing NM, Anderson SF, Townsend JC. The Normal Optic Nerve Head. *Optometry and Vision Science*. 2000;77(6):293-301. doi:10.1097/00006324-200006000-00009
4. Arruga Ginebreda Jorge, Sánchez Dalmau B. *Neuropatías Ópticas: Diagnóstico y Tratamiento*. (Sociedad Española de Oftalmología, ed.); 2002.
5. Bron A, Tripathi R, Tripathi B. *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit*. 8th ed. (Taylor & Francis, ed.); 1998.
6. Rizzo J. Embriology, anatomy, and physiology of the afferent visual system. In: Miller N, Newman N, eds. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2005:25-35.
7. Jonas JD, Mardin CY, Schlorzer-Schrehardt U, Naumann GOH. *Morphometry of the Human Lamina Cribrosa Surface*. Vol 32.; 1991.
8. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(4):635-649. doi:10.1001/ARCHOPHT.1981.03930010635009
9. Ford RL, Frankfort BJ, Fleischman D. Cerebrospinal fluid and ophthalmic disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022;33(2):73-79. doi:10.1097/ICU.0000000000000818
10. Selhorst J, Chen Y. The Optic Nerve. *Semin Neurol*. 2009;29(01):029-035. doi:10.1055/s-0028-1124020
11. Gray H, Williams P, Bannister L. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery*. 38th ed. Churchill Livingstone; 1995.

12. Vilensky JA, Robertson WM, Suárez-Quian CA. *The Clinical Anatomy of the Cranial Nerves*. John Wiley & Sons, Inc; 2015. doi:10.1002/9781118491959
13. Hayreh SS. Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br J Ophthalmol*. 1975;59(11):631. doi:10.1136/BJO.59.11.631
14. Hayreh SS. The Blood Supply of the Optic Nerve Head and the Evaluation of it — Myth and Reality. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(5):563-593. doi:10.1016/S1350-9462(01)00004-0
15. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies — where are we now? *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013;251(8):1873-1884. doi:10.1007/s00417-013-2399-z
16. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(1):34-62. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.11.002
17. Hayreh SS. Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma . *Curr Opin Ophthalmol*. 1994;5(2):26-35.
18. Olver J, Spalton D, McCartney AC. Quantitative morphology of human retrolaminar optic nerve vasculature . *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(11):3858-3866.
19. Ghaffarieh A, Levin LA. Optic nerve disease and axon pathophysiology. *Int Rev Neurobiol*. 2012;105:1-17. doi:10.1016/B978-0-12-398309-1.00002-0
20. Rebolleda G, Muñoz-Negrete F. *Protocolos En Neuro-Oftalmología*. (Sociedad Española de Oftalmología, ed.); 2010.
21. Miller N, Newman N, Biouesse V, Kerrison J, eds. *Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
22. Biouesse V, Newman NJ. Diagnosis and clinical features of common optic neuropathies. *Lancet Neurol*. 2016;15(13):1355-1367. doi:10.1016/S1474-4422(16)30237-X
23. Keller J, Sánchez-Dalmau BF, Villoslada P. Lesions in the Posterior Visual Pathway Promote Trans-Synaptic Degeneration of Retinal Ganglion Cells. *PLoS One*. 2014;9(5):e97444. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0097444
24. Boegel KH, Tyan AE, Iyer VR, Rykken JB, McKinney AM. Utility of coronal contrast-enhanced fat-suppressed FLAIR in the evaluation of optic

- neuropathy and atrophy. *Eur J Radiol Open.* 2017;4:13-18. doi:10.1016/J.EJRO.2017.02.002
25. Minakaran N, De Carvalho ER, Petzold A, Wong SH. Optical coherence tomography (OCT) in neuro-ophthalmology. *Eye.* 2021;35:17-32. doi:10.1038/s41433-020-01288-x
  26. Bruce BB, Biousse V, Newman NJ. Nonmydriatic ocular fundus photography in neurologic emergencies. *JAMA Neurol.* 2015;72(4):455-459. doi:10.1001/JAMANEURO.2014.4053
  27. Lee AG, Brazis PW, Garrity JA, White M. Imaging for neuro-ophthalmic and orbital disease. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(5):852-862. doi:10.1016/j.ajo.2004.06.069
  28. Casson RJ, Chidlow G, Wood JPM, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40(4):341-349. doi:10.1111/J.1442-9071.2012.02773.X
  29. Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2021;128(1):P71-P150. doi:10.1016/J.OPHTHA.2020.10.022
  30. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/J.OPHTHA.2014.05.013
  31. Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma.* 2004;13(5):371-376. doi:10.1097/01.IJG.0000133385.74502.29
  32. Leung DY, Tham CC. Normal-tension glaucoma: Current concepts and approaches-A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(2):247-259. doi:10.1111/CEO.14043
  33. Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(2):85-88. doi:10.1097/ICU.0B013E3282F3919B

34. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1641-1648. doi:10.1016/J.OPHTHA.2004.03.029
35. Ahmed IIK, Feldman F, Kucharczyk W, Trope GE. Neuroradiologic Screening in Normal-Pressure Glaucoma: Study Results and Literature Review. *J Glaucoma*. 2002;11(4):279-286. doi:10.1097/00061198-200208000-00002
36. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(8):1090-1095. doi:10.1001/ARCHOPHT.1991.01080080050026
37. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-720. doi:10.1001/ARCHOPHT.120.6.714
38. Wong TY, Klein BEK, Klein R, Knudtson M, Lee KE. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology*. 2003;110(1):211-217. doi:10.1016/S0161-6420(02)01260-5
39. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3783-3789. doi:10.1167/IOVS.03-0077
40. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991;266(3):369-374.
41. Friedman DS, Jampel HD, Muñoz B, West SK. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: The Salisbury Eye Evaluation glaucoma study. *Archives of Ophthalmology*. 2006;124(11):1625-1630. doi:10.1001/archoph.124.11.1625
42. Dueker DK, Singh K, Lin SC, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1779-1787. doi:10.1016/J.OPHTHA.2007.04.068

43. Francis BA, Varma R, Chopra V, Lai MY, Shtir C, Azen SP. Intraocular Pressure, Central Corneal Thickness, and Prevalence of Open-Angle Glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(5):741. doi:10.1016/J.AJO.2008.05.048
44. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(6):609-614. doi:10.1111/J.1464-5491.2004.01173.X
45. Nemesure B, Leske MC. Glaucoma and myopia. *Ophthalmology.* 2000;107(6):1026-1027. doi:10.1016/S0161-6420(00)00051-8
46. Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Jünemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(1):102-104. doi:10.1016/S0002-9394(99)00289-5
47. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(8):862-870. doi:10.1136/BJO.82.8.862
48. Huang JY, Su CC, Wang TH, Tsai IJ. Migraine and increased risk of developing open angle glaucoma: a population-based cohort study. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1). doi:10.1186/S12886-019-1062-9
49. Farahvash A, Micieli JA. Neuro-Ophthalmological Manifestations of Obstructive Sleep Apnea: Current Perspectives. *Eye Brain.* 2020;12:61-71. doi:10.2147/EB.S247121
50. Castany M. *Avaluació Del Glaucoma i d'altres Malalties Oftalmològiques En Pacients Amb Síndrome d'apnea Hipopnea Del Son (SAHS)*. Universitat Autònoma de Barcelona; 2015.
51. Fan YY, Su WW, Liu CH, et al. Correlation between structural progression in glaucoma and obstructive sleep apnea. *Eye (Lond).* 2019;33(9):1459-1465. doi:10.1038/S41433-019-0430-2
52. Killer HE, Pircher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye.* 2018;32(5):924. doi:10.1038/S41433-018-0042-2
53. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol.* 1999;43 Suppl 1(6 SUPPL.). doi:10.1016/S0039-6257(99)00016-8

54. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377(9774):1367-1377. doi:10.1016/S0140-6736(10)61423-7
55. Burgoyne CF, Crawford Downs J, Bellezza AJ, Francis Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(1):39-73. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2004.06.001
56. Burgoyne CF, Morrison JC. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma*. 2001;10(5 Suppl 1). doi:10.1097/00061198-200110001-00007
57. Burgoyne C. The morphological difference between glaucoma and other optic neuropathies. *J Neuroophthalmol*. 2015;35 Suppl 1(0 1):S8-S21. doi:10.1097/WNO.0000000000000289
58. Pena JD, Agapova O, Gabelt BT, et al. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2303-2314.
59. Pena JDO, Netland PA, Vidal I, Dorr DA, Rasky A, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy. *Exp Eye Res*. 1998;67(5):517-524. doi:10.1006/exer.1998.0539
60. Hernandez MR. Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa. Changes in elastic fibers in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(10):2891-2903.
61. Park HYL, Park SH, Park CK. Central visual field progression in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(4):2557-2563. doi:10.1167/IOVS.13-13742
62. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1579-1583. doi:10.1001/ARCHOPHT.124.11.1579
63. Jonas JB, Martus P, Horn FK, Jünemann A, Korth M, Budde WM. Predictive factors of the optic nerve head for development or progression of glaucomatous visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(8):2613-2618. doi:10.1167/IOVS.03-1274

64. Park IK, Kim KW, Moon NJ, Shin JH, Chun YS. Comparison of Superior and Inferior Visual Field Asymmetry Between Normal-tension and High-tension Glaucoma. *J Glaucoma*. 2021;30(8):648-655. doi:10.1097/IJG.0000000000001872
65. Anderson DR. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14(2):86-90. doi:10.1097/00055735-200304000-00006
66. Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Pastor X, et al. Is the incidence of optic neuritis rising? Evidence from an epidemiological study in Barcelona (Spain), 2008-2012. *J Neurol*. 2014;261(4):759-767. doi:10.1007/S00415-014-7266-2
67. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2022;21(12):1120-1134. doi:10.1016/S1474-4422(22)00200-9
68. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1273-1280. doi:10.1056/NEJMCP053247
69. RW B, JD T, PS M, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(7):944-949. doi:10.1001/ARCHOPHT.121.7.944
70. Lennon PVA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):2106-2112. doi:10.1016/S0140-6736(04)17551-X
71. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
72. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017;140(12):3128-3138. doi:10.1093/BRAIN/AWX276
73. Chen JJ, Tariq Bhatti M. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):47-54. doi:10.1097/WCO.0000000000000766

74. Beck RW, Sellers BJ, Cleary PA, et al. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(12):1673-1678. doi:10.1001/ARCHOPHT.1991.01080120057025
75. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol.* 2022;13. doi:10.3389/FNEUR.2022.885218
76. Soelberg K, Specovius S, Zimmermann HG, et al. Optical coherence tomography in acute optic neuritis: A population-based study. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(6):566-573. doi:10.1111/ANE.13004
77. Shen T, You Y, Arunachalam S, et al. Differing Structural and Functional Patterns of Optic Nerve Damage in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ophthalmology.* 2019;126(3):445-453. doi:10.1016/J.OPHTHA.2018.06.022
78. Outteryck O, Lopes R, Drumez É, et al. Optical coherence tomography for detection of asymptomatic optic nerve lesions in clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2020;95(6):E733-E744. doi:10.1212/WNL.0000000000009832
79. Petzold A, Chua SYL, Khawaja AP, et al. Retinal asymmetry in multiple sclerosis. doi:10.1093/brain/awaa361
80. Nolan-Kenney RC, Liu M, Akhand O, et al. Optimal intereye difference thresholds by optical coherence tomography in multiple sclerosis: An international study. *Ann Neurol.* 2019;85(5):618-629. doi:10.1002/ANA.25462
81. Beck RW, Cleary PA, Backlund J yu C. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology.* 1994;101(11):1771-1778. doi:10.1016/S0161-6420(94)31103-1
82. Brusaferrri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol.* 2000;247(6):435-442. doi:10.1007/S004150070172

83. Brodsky M, Nazarian S, Orengo-Nania S, et al. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.* 2008;65(6):727-732. doi:10.1001/ARCHNEUR.65.6.727
84. Gal RL, Brodsky M, Nazarian S, et al. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology.* 2008;115(6):1082.e5. doi:10.1016/J.OPHTHA.2007.08.004
85. Patil A, Biousse V, Newman N. Ischemic optic neuropathies: Current concepts. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022;25(8):54. doi:10.4103/aian.aian\_533\_22
86. Preechawat P, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Anterior ischemic optic neuropathy in patients younger than 50 years. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):953-960. doi:10.1016/J.AJO.2007.07.031
87. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, Grill R, Gray DT. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(1):103-107. doi:10.1016/S0002-9394(14)70999-7
88. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology.* 2008;115(2). doi:10.1016/J.OPHTHA.2007.05.027
89. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica.* 1999;213(2):76-96. doi:10.1159/000027399
90. Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, et al. The fellow eye in NAION: Report from the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Follow-up Study. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(3):317-328. doi:10.1016/S0002-9394(02)01639-2
91. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1921-1927. doi:10.1016/S0140-6736(16)00560-2
92. Sadda SR, Nee M, Miller NR, Biousse V, Newman NJ, Kouzis A. Clinical spectrum of posterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(5):743-750. doi:10.1016/S0002-9394(01)01199-0

93. Parker RT, Ovens CA, Fraser CL, Samarawickrama C. Optic nerve sheath meningiomas: prevalence, impact, and management strategies. *Eye Brain*. 2018;10:85-99. doi:10.2147/EB.S144345
94. Saeed P, Rad ST, Bisschop PHLT. Dysthyroid Optic Neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(4S Suppl 1):S60-S67. doi:10.1097/IOP.0000000000001146
95. Liu A, Craver EC, Bhatti MT, Chen JJ. Population-Based Incidence and Outcomes of Compressive Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2022;236:130-135. doi:10.1016/J.AJO.2021.10.018
96. Sheremet NL, Khanakova NA. [Etiology and diagnostics of compressive optic neuropathies]. *Vestn Oftalmol*. 2018;134(6):72-82. doi:10.17116/OFTALMA201813406172
97. Sotelo-Monge KG, Espinosa-Barberi G, Pinilla Cortés LM, Puntí Badosa A, Anton A. Compressive optic neuropathy. Not everything that progresses is glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2021;96(4):219-223. doi:10.1016/J.OFTAL.2020.05.017
98. Pellegrini F, Marullo M, Zappacosta A, Liberali T, Cuna A, Lee AG. Suprasellar meningioma presenting with glaucomatous type cupping. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(6):NP36-NP40. doi:10.1177/1120672120937674
99. Laowanapiban P, Sathianvichitr K, Chirapapaisan N. Structural and functional differentiation between compressive and glaucomatous optic neuropathy. *Sci Rep*. 2022;12(1). doi:10.1038/S41598-022-10269-X
100. Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(5):402-410. doi:10.1111/AOS.12515
101. Bhat N, Bakaeva T. Approach to the diagnosis and management of nutritional optic neuropathies. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022;33(6):507-511. doi:10.1097/ICU.0000000000000893
102. Sadun A. Acquired mitochondrial impairment as a cause of optic nerve disease. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1998;96:881. Accessed March 29, 2023. [/pmc/articles/PMC1298416/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1298416/)

103. Peragallo J, Biousse V, Newman NJ. Ocular manifestations of drug and alcohol abuse. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(6):566-573. doi:10.1097/ICU.0B013E3283654DB2
104. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2):81-114. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2010.11.002
105. Newman NJ. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):517.e1-517.e9. doi:10.1016/J.AJO.2005.03.017
106. Zuccarelli M, Vella-Szjij J, Serracino-Inglott A, Borg JJ. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: An overview of recent developments. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(6):1220-1227. doi:10.1177/1120672120936592
107. Ahmad SR, Moss HE. Update on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol.* 2019;39(6):682-691. doi:10.1055/S-0039-1698744
108. Wall M. Update on Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurol Clin.* 2017;35(1):45-57. doi:10.1016/J.NCL.2016.08.004
109. Wall M, McDermott MP, Kiebertz KD, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA.* 2014;311(16):1641-1651. doi:10.1001/JAMA.2014.3312
110. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-1181. doi:10.1126/SCIENCE.1957169
111. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *J Microsc.* 2012;247(3):209-219. doi:10.1111/J.1365-2818.2012.03619.X
112. Teo KYC, Wong CW, Tsai ASH, Ting DSW, Milea D. *Swept-Source Optical Coherence Tomography. A Color Atlas.* Second Edi. (Lee SY, Cheung GCM, eds.). World Scientific Publishing Co.Pte.Ltd; 2018.
113. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1151-1158. doi:10.1016/J.OPHTHA.2011.12.014

114. Chen JJ, Kardon RH. Avoiding Clinical Misinterpretation and Artifacts of Optical Coherence Tomography Analysis of the Optic Nerve, Retinal Nerve Fiber Layer, and Ganglion Cell Layer. *J Neuroophthalmol*. 2016;36(4):417-438. doi:10.1097/WNO.0000000000000422
115. Mwanza JC, Chang RT, Budenz DL, et al. Reproducibility of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Optic Nerve Head Parameters Measured with Cirrus HD-OCT in Glaucomatous Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5724. doi:10.1167/IOVS.10-5222
116. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500. doi:10.1016/J.AJO.2008.05.032
117. Yamanari M, Lim Y, Makita S, Yasuno Y. Visualization of phase retardation of deep posterior eye by polarization-sensitive swept-source optical coherence tomography with 1-microm probe. *Opt Express*. 2009;17(15):12385. doi:10.1364/OE.17.012385
118. Park HYL, Shin HY, Park CK. Imaging the posterior segment of the eye using swept-source optical coherence tomography in myopic glaucoma eyes: comparison with enhanced-depth imaging. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(3):550-557. doi:10.1016/J.AJO.2013.11.008
119. Zheng F, Deng X, Zhang Q, et al. Advances in swept-source optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography. *Advances in Ophthalmology Practice and Research*. 2023;3(2):67-79. doi:10.1016/J.AOPR.2022.10.005
120. Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1334-1339. doi:10.1016/J.OPHTHA.2010.11.029
121. Chen TC, Hoguet A, Junk AK, et al. Spectral-Domain OCT: Helping the Clinician Diagnose Glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018;125(11):1817-1827. doi:10.1016/J.OPHTHA.2018.05.008

122. Chen JJ, Costello F. The role of optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. *Ann Eye Sci.* 2018;3:35-35. doi:10.21037/aes.2018.05.08
123. Alasil T, Wang K, Keane PA, et al. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2013;22(7):532-541. doi:10.1097/IJG.0B013E318255BB4A
124. Zhang X, Francis BA, Dastiridou A, et al. Longitudinal and Cross-Sectional Analyses of Age Effects on Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thickness by Fourier-Domain OCT. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5(2). doi:10.1167/TVST.5.2.1
125. Kanamori A, Escano MFT, Eno A, et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica.* 2003;217(4):273-278. doi:10.1159/000070634
126. Sharma A, Oakley JD, Schiffman JC, Budenz DL, Anderson DR. Comparison of Automated Analysis of Cirrus HD-OCT™ Spectral Domain Optical Coherence Tomography with Stereo Photos of the Optic Disc. *Ophthalmology.* 2011;118(7):1348. doi:10.1016/J.OPHTHA.2010.12.008
127. Reis ASC, O'Leary N, Yang H, et al. Influence of Clinically Invisible, but Optical Coherence Tomography Detected, Optic Disc Margin Anatomy on Neuroretinal Rim Evaluation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2012;53(4):1852. doi:10.1167/iovs.11-9309
128. Chauhan BC, O'Leary N, AlMobarak FA, et al. Enhanced Detection of Open-angle Glaucoma with an Anatomically Accurate Optical Coherence Tomography-Derived Neuroretinal Rim Parameter. *Ophthalmology.* 2013;120(3):535-543. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.055
129. Takusagawa HL, Hogue A, Junk AK, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, Chen TC. Swept-Source OCT for Evaluating the Lamina Cribrosa: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2019;126(9):1315-1323. doi:10.1016/J.OPHTHA.2019.03.044
130. Malmqvist L, Bursztyn L, Costello F, et al. The Optic Disc Drusen Studies Consortium Recommendations for Diagnosis of Optic Disc Drusen Using

- Optical Coherence Tomography. *J Neuroophthalmol.* 2018;38(3):299-307. doi:10.1097/WNO.0000000000000585
131. Petzold A. Three “Red Lines” for Pattern Recognition-Based Differential Diagnosis Using Optical Coherence Tomography in Clinical Practice. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 2021;41(3):385-398. doi:10.1097/WNO.0000000000001173
  132. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, Green AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain.* 2012;135(Pt 6):1786-1793. doi:10.1093/BRAIN/AWS098
  133. Abegg M, Dysli M, Wolf S, Kowal J, Dufour P, Zinkernagel M. Microcystic macular edema: retrograde maculopathy caused by optic neuropathy. *Ophthalmology.* 2014;121(1):142-149. doi:10.1016/J.OPHTHA.2013.08.045
  134. Kessel L, Hamann S, Wegener M, Tong J, Fraser CL. Microcystic macular oedema in optic neuropathy: case series and literature review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46(9):1075-1086. doi:10.1111/CEO.13327
  135. Majander A, Bitner-Glindzicz M, Chan CM, et al. Lamination of the Outer Plexiform Layer in Optic Atrophy Caused by Dominant WFS1 Mutations. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1624-1626. doi:10.1016/J.OPHTHA.2016.01.007
  136. de Muijnck C, Brink JB ten, Bergen AA, Boon CJF, van Genderen MM. Delineating Wolfram-like syndrome: A systematic review and discussion of the WFS1-associated disease spectrum. *Surv Ophthalmol.* Published online July 1, 2023. doi:10.1016/j.survophthal.2023.01.012
  137. Wu Z, Vazeen M, Varma R, et al. Factors associated with variability in retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2007;114(8):1505-1512. doi:10.1016/J.OPHTHA.2006.10.061
  138. Wu Z, Huang J, Dustin L, Sadda SR. Signal strength is an important determinant of accuracy of nerve fiber layer thickness measurement by optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2009;18(3):213-216. doi:10.1097/IJG.0B013E31817EEE20

139. Kim NR, Lim H, Kim JH, Rho SS, Seong GJ, Kim CY. Factors associated with false positives in retinal nerve fiber layer color codes from spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1774-1781. doi:10.1016/J.OPHTHA.2011.01.058
140. Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA, Belghith A. Estimating OCT Structural Measurement Floors to Improve Detection of Progression In Advanced Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:37. doi:10.1016/J.AJO.2016.11.010
141. Hansapinyo L, Cheng ACO, Chan NCY, Chan CKM. Optic Disc and Macular Imaging in Blind Eyes from Non-glaucomatous Optic Neuropathy: A Study with Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Neuroophthalmology*. 2016;41(1):1-6. doi:10.1080/01658107.2016.1238487
142. Lee JWY, Chan PP, Zhang X, Chen LJ, Jonas JB. Latest Developments in Normal-Pressure Glaucoma: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, Etiology, Causes and Mechanisms to Management. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019;8(6):457-468. doi:10.1097/01.APO.0000605096.48529.9c
143. Torres Dias D, Ushida M, Battistella R, Dorairaj S, Prata TS. Neuroophthalmological conditions mimicking glaucomatous optic neuropathy: analysis of the most common causes of misdiagnosis. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):2. doi:10.1186/s12886-016-0395-x
144. Fraser CL, White AJR, Plant GT, Martin KR. Optic nerve cupping and the neuro-ophthalmologist. *J Neuroophthalmol*. 2013;33(4):377-389.
145. Shin YW, Uhm KB. A Case of Optic Nerve Atrophy with Severe Disc Cupping after Methanol Poisoning. *Korean J Ophthalmol*. 2011;25(2):146. doi:10.3341/KJO.2011.25.2.146
146. Qu Y, Wang YX, Xu L, et al. Glaucoma-like optic neuropathy in patients with intracranial tumours. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(5). doi:10.1111/J.1755-3768.2011.02118.X
147. Trobe JD, Glaser JS, Cassady JC. Optic atrophy. Differential diagnosis by fundus observation alone. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(6):1040-1045. doi:10.1001/ARCHOPHT.1980.01020031030003

148. Nakano E, Hata M, Oishi A, et al. Quantitative comparison of disc rim color in optic nerve atrophy of compressive optic neuropathy and glaucomatous optic neuropathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254(8):1609-1616. doi:10.1007/s00417-016-3366-2
149. Nagai-Kusuhara A, Nakamura M, Kanamori A, Nakanishi Y, Kusuhara S, Negi A. Evaluation of optic nerve head configuration in various types of optic neuropathy with Heidelberg Retina Tomograph. *Eye*. 2008;22(9):1154-1160. doi:10.1038/sj.eye.6702871
150. Pasol J. Neuro-ophthalmic disease and optical coherence tomography: glaucoma look-alikes. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(2):124-132. doi:10.1097/ICU.0b013e328343c1a3
151. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, Mayoral F, Ferreras A, Honrubia FM. Reproducibilidad del estudio de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas mediante tomografía óptica de coherencia. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(4). doi:10.4321/S0365-66912006000400006
152. Larrosa JM, Moreno-Montañés J, Martínez-de-la-Casa JM, et al. A Diagnostic Calculator for Detecting Glaucoma on the Basis of Retinal Nerve Fiber Layer, Optic Disc, and Retinal Ganglion Cell Analysis by Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(11):6788. doi:10.1167/iovs.15-17176
153. Leaney JC, Nguyen V, Miranda E, et al. Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width Provides Objective Differentiation between Glaucoma and Nonglaucomatous Optic Neuropathies. *Am J Ophthalmol*. 2020;218:164-172. doi:10.1016/j.ajo.2020.05.034
154. Yang H, Luo H, Hardin C, et al. Optical Coherence Tomography Structural Abnormality Detection in Glaucoma Using Topographically Correspondent Rim and Retinal Nerve Fiber Layer Criteria. *Am J Ophthalmol*. 2020;213:203-216. doi:10.1016/j.ajo.2019.12.020
155. Resch H, Mitsch C, Pereira I, et al. Optic nerve head morphology in primary open-angle glaucoma and nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy measured with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(8):e1018-e1024. doi:10.1111/aos.13804

156. Vuong LN, Hedges TR. Ganglion cell layer complex measurements in compressive optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):573-578. doi:10.1097/ICU.0000000000000428
157. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer: Automated Detection and Thickness Reproducibility with Spectral Domain–Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(11):8323. doi:10.1167/iovs.11-7962
158. Lee J, Kim YK, Ha A, et al. Temporal Raphe Sign for Discrimination of Glaucoma from Optic Neuropathy in Eyes with Macular Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thinning. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1131-1139. doi:10.1016/j.ophtha.2018.12.031
159. Danesh-Meyer H V., Yap J, Frampton C, Savino PJ. Differentiation of Compressive from Glaucomatous Optic Neuropathy with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1516-1523. doi:10.1016/j.ophtha.2014.02.020
160. Fard MA, Afzali M, Abdi P, et al. Optic Nerve Head Morphology in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Compared to Open-Angle Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(11):4632. doi:10.1167/iovs.16-19442
161. Hata M, Miyamoto K, Oishi A, et al. Comparison of Optic Disc Morphology of Optic Nerve Atrophy between Compressive Optic Neuropathy and Glaucomatous Optic Neuropathy. *PLoS One*. 2014;9(11):e112403. doi:10.1371/journal.pone.0112403
162. Huang JY, Pekmezci M, Mesiwala N, Kao A, Lin S. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner retinal layer thickness in glaucoma diagnosis with fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011;20(2):87-94. doi:10.1097/IJG.0B013E3181D787B6
163. Richter GM, Zhang X, Tan O, et al. Regression Analysis of Optical Coherence Tomography Disc Variables for Glaucoma Diagnosis. *J Glaucoma*. 2016;25(8):634-642. doi:10.1097/IJG.0000000000000378

164. Rao HL, Kumbar T, Addepalli UK, et al. Effect of spectrum bias on the diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(2):1058-1065. doi:10.1167/IOVS.11-8463
165. Kessel L, Hamann S, Wegener M, Tong J, Fraser CL. Microcystic macular oedema in optic neuropathy: case series and literature review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46(9):1075-1086. doi:10.1111/ceo.13327
166. Savini G, Barboni P, Parisi V, Carbonelli M. The influence of axial length on retinal nerve fibre layer thickness and optic-disc size measurements by spectral-domain OCT. *British Journal of Ophthalmology.* 2012;96(1):57-61. doi:10.1136/BJO.2010.196782
167. Chen CY, Huang EJC, Kuo CN, et al. The relationship between age, axial length and retinal nerve fiber layer thickness in the normal elderly population in Taiwan: The Chiayi eye study in Taiwan. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194116. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0194116
168. Funes-Pérez E, Fernández-Hernández R, Rustullet-Olivé M, Mendieta-Rasos N, Saint-Gerons M, Matheu-Fabra A. Influencia de la longitud axial ocular en el grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilar medido con tomografía de coherencia óptica. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2023;98(8):448-453. doi:10.1016/J.OFTAL.2023.06.004
169. Xiao H, Liu X, Lian P, Liao LL, Zhong YM. Different damage patterns of retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer between early glaucoma and non-glaucomatous optic neuropathy. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(6):893-901. doi:10.18240/IJO.2020.06.06
170. Ogata N, Imaizumi M, Kurokawa H, Arichi M, Ogata N. Optic nerve compression by normal carotid artery in patients with normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:174-179. doi:10.1136/bjo.2004.047035
171. Lee EJ, Yang HK, Kim TW, Hwang JM, Kim YH, Kim CY. Comparison of the Pattern of Retinal Ganglion Cell Damage Between Patients With Compressive and Glaucomatous Optic Neuropathies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2015;56(12):7012. doi:10.1167/iovs.15-17909

172. Kucukevcilioglu M, Ayyildiz O, Aykas S, et al. Retinal Nerve Fiber Layer and Peripapillary Choroidal Thicknesses in Non-Glaucomatous Unilateral Optic Atrophy Compared with Unilateral Advanced Pseudoexfoliative Glaucoma. *Curr Eye Res.* 2017;42(2):302-306. doi:10.3109/02713683.2016.1170856
173. Fard MA, Moghimi S, Sahraian A, Ritch R. Optic nerve head cupping in glaucomatous and non-glaucomatous optic neuropathy. *British Journal of Ophthalmology.* 2019;103(3):374-378. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312161
174. Laowanapiban P, Chirapapaisan N, Kemahayung S, Srikong M. Variable structure and function relationship of compressive optic neuropathy at the time of diagnosis. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1599-1608. doi:10.2147/OPHTH.S215115
175. Gupta PK, Asrani S, Freedman SF, El-Dairi M, Bhatti MT. Differentiating glaucomatous from non-glaucomatous optic nerve cupping by optical coherence tomography. *Open Neurol J.* 2011;5(1):1-7. doi:10.2174/1874205X01105010001
176. Lee J, Kim JS, Lee HJ, et al. Discriminating glaucomatous and compressive optic neuropathy on spectral-domain optical coherence tomography with deep learning classifier. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(12):1717-1723. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2019-314330
177. Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, Weinreb RN. Optic Disk Size and Glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(1):32-49. doi:10.1016/j.survophthal.2006.10.002
178. Tekeli O, Savku E, Abdullayev A. Optic disc area in different types of glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(8):1134-1137. doi:10.18240/IJO.2016.08.08
179. Hou H, Moghimi S, Proudfoot JA, et al. Ganglion Cell Complex Thickness and Macular Vessel Density Loss in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 2020;127(8):1043-1052. doi:10.1016/J.OPHTHA.2019.12.030
180. Jiang J, Wang Z, Chen Y, Li A, Sun C, Sun X. Patterns of Retinal Ganglion Cell Damage in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Assessed by

- Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2021;41(1):37-47. doi:10.1097/WNO.0000000000001025
181. Santorini M, Ferreira De Moura T, Barraud S, et al. Comparative Evaluation of Two SD-OCT Macular Parameters (GCC, GCL) and RNFL in Chiasmal Compression. *Eye Brain*. 2022;Volume 14:35-48. doi:10.2147/EB.S337333
  182. Corajevic N, Larsen M, Rönnbäck C. Thickness mapping of individual retinal layers and sectors by Spectralis SD-OCT in Autosomal Dominant Optic Atrophy. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(3):251-256. doi:10.1111/aos.13588
  183. Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L, Iodice CM, Perdicchi A. Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? *Eye Brain*. 2020;Volume 12:33-44. doi:10.2147/EB.S226319
  184. Tieger MG, Hedges TR, Ho J, et al. Ganglion Cell Complex Loss in Chiasmal Compression by Brain Tumors. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2017;37(1):7-12. doi:10.1097/WNO.0000000000000424
  185. Kim YK, Yoo BW, Kim HC, Park KH. Automated Detection of Hemifield Difference across Horizontal Raphe on Ganglion Cell--Inner Plexiform Layer Thickness Map. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2252-2260. doi:10.1016/J.OPHTHA.2015.07.013
  186. Yang HY, Chang YF, Hsu CC, Ko YC, Liu CJL, Chen MJ. Macular ganglion cell asymmetry for detecting paracentral scotoma in early glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2253. doi:10.2147/OPHTH.S181551
  187. Murata N, Togano T, Miyamoto D, Ochiai S, Fukuchi T. Clinical evaluation of microcystic macular edema in patients with glaucoma. *Eye (Lond)*. 2016;30(11):1502-1508. doi:10.1038/EYE.2016.190
  188. Monteiro MLR, Sousa RM, Araújo RB, et al. Diagnostic ability of confocal near-infrared reflectance fundus imaging to detect retrograde microcystic maculopathy from chiasm compression. A comparative study with OCT findings. *PLoS One*. 2021;16(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0253323
  189. Borruat FX, Dysli M, Voide N, Abegg M. Acetazolamide Reduces Retinal Inner Nuclear Layer Thickness in Microcystic Macular Edema Secondary to Optic Neuropathy. *Eur Neurol*. 2018;79(3-4):150-153. doi:10.1159/000487665

190. Matheu Fabra A, Saint-Gerons Trecu M, Quiroz Quiroga MJ, Armentia Pérez de Mendiola J, Martínez Palmer A, Martín Baranera M. Discrimination of glaucomatous from non-glaucomatous optic neuropathy with swept-source optical coherence tomography. *J Fr Ophtalmol*. Published online 2023. doi:10.1016/J.JFO.2023.01.008

# 11 ANEXOS

## 11.1 Anexo 1. Informe favorable del comité de ética



### Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut Mar

Dña Cristina Llop Julià, secretaria técnica del **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut MAR**,

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor CONSORCI MAR PARC DE SALUT DE BARCELONA, para que se realice el estudio observacional núm. 2020/9282, titulado: *"Estudio de marcadores de OCT en el diagnóstico de neuropatía óptica de causa glaucomatosa versus causa no glaucomatosa"*.

Versión de los documentos:

- **Protocolo versión 1 de fecha 25/04/2020**
- **Hoja de información al participante y consentimiento informado, 1 de fecha 25/04/2020**

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio
- Se considera adecuado el procedimiento previsto para información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio observacional sea realizado en el Servicio de Neurooftalmología del Hospital de l'Esperança por la Dra. Marta Saint-Gerons Trecu y la Dra. Ana Matilde Matheu Fabra como investigadoras principales, tal como recoge el ACTA del día 07/07/2020.

Lo que firmo en Barcelona a 13 de julio de 2020

Firmado digitalmente por LLOP JULIA CRISTINA - 53314050G  
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, serialNumber=IDCES-53314050, G.givenName=CRISTINA, sn=LLOP JULIA, cn=LLOP JULIA CRISTINA - 53314050G  
Fecha: 2020.07.13 15:50:15 +02'00'

Firmado: .....  
Secretaria técnica CEIm-PSMAR

**CEIm – Parc de Salut MAR**  
Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36  
ceic-psmar@imim.es | [www.parcdesalutmar.cat](http://www.parcdesalutmar.cat)

## 11.2 Anexo 2. Información al paciente y consentimiento informado



### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** "Estudio de marcadores de OCT en el diagnóstico de neuropatía óptica de causa glaucomatosa versus causa no glaucomatosa"

#### **INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Marta Saint-Gerons y Ana Matheu

Unidad de neurooftalmología, Servicio de Oftalmología del Hospital del Mar/ Hospital de la Esperanza

Passatge Sant Josep de la Muntanya 12, 08024 Barcelona

63618@parcdesalutmar.cat

#### **INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

El objetivo de este estudio es conocer mejor las características del nervio óptico y, concretamente, como se modifica con el glaucoma y con otras enfermedades del nervio óptico. Hoy en día, existe una prueba muy segura que se llama OCT, que nos enseña cómo están la retina y el nervio óptico. El OCT es una técnica de imagen no invasiva e inócua con la que se obtiene un escáner de la capa de fibras del nervio y de la retina. Si decide participar, le haremos una visita en la que miraremos cuánto ve, cómo están sus ojos por fuera y por dentro y le haremos la prueba de la OCT. Nada de lo que haremos es doloroso y no hay ningún pinchazo. Para poder ver cómo están sus ojos por dentro, pondremos unas gotas que hacen que la pupila no se cierre, ya que, si no, la pupila se cierra en seguida cuando le ponemos una

luz para mirar el ojo por dentro y no nos deja verlo bien. Las gotas pican en el momento de echarlas, pero en seguida se pasa. Esta prueba forma parte del estudio rutinario de su enfermedad.

#### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

No existe ningún beneficio médico directo de su participación en este estudio. La información obtenida de este estudio puede ayudar a los científicos y médicos a saber más sobre la relación entre la estructura del nervio óptico y las causas que lo lesionan. No existe ningún riesgo para su salud al participar en el estudio.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la legislación en la Unión Europea (UE) sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Esta nueva normativa establece un nuevo marco en materia de protección de datos. El promotor se compromete su cumplimiento, y por ello, es importante que conozca la siguiente información:

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, y limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos del centro en [protecciódedades@imim.es]. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a. Los datos de contacto se pueden encontrar en el sitio web: [www.agpd.es](http://www.agpd.es).

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos.

#### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por las exploraciones hechas durante el estudio. No tendrá ninguna compensación económica. A nosotros tampoco se nos pagará por hacer el estudio.

#### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

#### **CONTACTO EN CASO DE DUDAS**

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, Póngase en contacto con Marta Saint-Gerons del servicio de oftalmología Hospital de la Esperanza 933674100



## CONSENTIMENT INFORMAT

**Títol de l'estudi:** Estudi de marcadors d'OCT en el diagnòstic de neuropatía òptica de causa glaucomatosa versus causa no glaucomatosa

Jo .....  
(nom i cognoms del participant)

He llegit el full d'informació que m'ha estat lliurat.  
He pogut fer preguntes sobre l'estudi.  
He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He parlat amb .....  
(nom i cognom de l'investigador)

Entenc que la meva participació és voluntària.

Entenc que puc retirar-me de l'estudi:  
1º Quan vulgui.  
2º Sense donar explicacions.  
3º Sense que això repercuteixi en la meva atenció mèdica.

Dono lliurement la meva conformitat per participar en aquest estudi i dono lliurament el meu consentiment per l'accés i utilització de les meves dades en les condicions detallades en el full d'informació.

Si

NO

Nom i cognoms del **participant**:

Data:  
Signatura

Nom i cognoms de l'**investigador**:

Data:  
Signatura



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del estudio:** Estudio de marcadores de OCT en el diagnóstico de neuropatía óptica de causa glaucomatosa versus causa no glaucomatosa

Yo .....  
(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que me han proporcionado.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con .....  
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:  
1º Cuando quiera.  
2º Sin dar explicaciones.  
3º Sin que esto repercuta en mi atención médica.

Doy libremente mi conformidad para participar en este estudio y mi consentimiento para el acceso y la utilización de mis datos en la condiciones detalladas en la hoja de información.

Si

NO

Nombre y apellidos del **participante**:

Fecha:  
Firma

Nombre y apellidos del **investigador**:

Fecha:  
Firma

## 11.3 Anexo 3. Artículo publicado

Matheu Fabra A, Saint-Gerons Trecu M, Quiroz Quiroga MJ, Armentia Pérez de Mendiola J, Martínez Palmer A, Martín Baranera M. Discrimination of glaucomatous from non-glaucomatous optic neuropathy with swept-source optical coherence tomography. *J Fr Ophtalmol*. 2023 Oct;46(8):941-948. doi: 10.1016/j.jfo.2023.01.008. Epub 2023 May 18. PMID: 37210297.

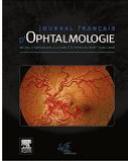
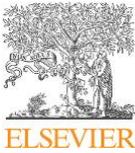
+Model  
JFO-3782; No. of Pages 8

**ARTICLE IN PRESS**

Journal français d'ophtalmologie xxx (xxxx) xxx–xxx

Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

### Discrimination of glaucomatous from non-glaucomatous optic neuropathy with swept-source optical coherence tomography

*Discrimination de la neuropathie optique glaucomateuse et non glaucomateuse avec la tomographie par cohérence optique à source balayée*

A. Matheu Fabra<sup>a,b,\*</sup>, M. Saint-Gerons Trecu<sup>a</sup>,  
M.J. Quiroz Quiroga<sup>c</sup>,  
J. Armentia Pérez de Mendiola<sup>d</sup>,  
A. Martínez Palmer<sup>b,d</sup>, M. Martín Baranera<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Neuro-ophthalmology unit, Ophthalmology department, Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona, Passeig Marítim, 25–29, 08003 Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Department of Ophthalmology, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Glaucoma Unit, Ophthalmology Department, Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona, Passeig Marítim, 25–29, 08003 Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Ophthalmology Department, Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona, Passeig Marítim, 25–29, 08003 Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Clinical Epidemiology Department, Consorci Sanitari Integral, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>f</sup> Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, and Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

Received 1st November 2022; accepted 2 January 2023

#### KEYWORDS

Optic neuropathy;  
Glaucoma;  
Optic atrophy;

#### Summary

**Objective.** – To assess the ability of optic nerve head (ONH) parameters, peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL), and macular ganglion cell layer (GCL) thickness measurements with swept-source optical coherence tomography (SS-OCT), to discriminate between glaucomatous and non-glaucomatous optic neuropathy (GON and NGON).

**Abbreviations:** OCT, optical coherence tomography; RNFL, retinal nerve fiber layer; GCL, ganglion cell layer.

\* Corresponding author.

**E-mail addresses:** amatheu@psmar.cat, amatheu@csocular.com (A. Matheu Fabra), msaint-gerons@psmar.cat (M. Saint-Gerons Trecu), mquiroz@psmar.cat (M.J. Quiroz Quiroga), jarmentia@psmar.cat (J. Armentia Pérez de Mendiola), amartinezp@psmar.cat (A. Martínez Palmer), montse.martin@sanitatintegral.org (M. Martín Baranera).

<https://doi.org/10.1016/j.jfo.2023.01.008>

0181-5512/© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article as: A. Matheu Fabra, M. Saint-Gerons Trecu, M.J. Quiroz Quiroga et al., Discrimination of glaucomatous from non-glaucomatous optic neuropathy with swept-source optical coherence tomography, *J Fr Ophtalmol*, <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2023.01.008>

Optical coherence tomography;  
Retinal nerve fiber layer;  
Ganglion cell layer

**Methods.** — This retrospective cross-sectional study involved 189 eyes of 189 patients, 133 with GON and 56 with NGON. The NGON group included ischemic optic neuropathy, previous optic neuritis, and compressive, toxic-nutritional, and traumatic optic neuropathy. Bivariate analyses of SS-OCT pRNFL and GCL thickness and ONH parameters were performed. Multivariable logistic regression analysis was employed to obtain predictor variables from OCT values, and the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was calculated to differentiate between NGON and GON.

**Results.** — Bivariate analyses showed that the overall and inferior quadrant of the pRNFL was thinner in the GON group ( $P = 0.044$  and  $P < 0.01$ ), while patients with NGON had thinner temporal quadrants ( $P = 0.044$ ). Significant differences between the GON and NGON groups were identified in almost all the ONH topographic parameters. Patients with NGON had thinner superior GCL ( $P = 0.015$ ), but there were no significant differences in GCL overall and inferior thickness. Multivariate logistic regression analysis demonstrated that vertical cup-to-disc ratio (CDR), cup volume, and superior GCL provided independent predictive value for differentiating GON from NGON. The predictive model of these variables along with disc area and age achieved an AUROC = 0.944 (95% CI 0.898–0.991).

**Conclusions.** — SS-OCT is useful in discriminating GON from NGON. Vertical CDR, cup volume, and superior GCL thickness show the highest predictive value.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

#### MOTS CLÉS

Neuropathie optique ;  
Glaucoma ;  
Atrophie optique ;  
Tomographie par cohérence optique ;  
Couche de fibres nerveuses rétiniennes ;  
Couche de cellules ganglionnaires

#### Résumé

**Objectif.** — Évaluer les paramètres de la tête du nerf optique (TNO), l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires (CFNRp) et des cellules ganglionnaires maculaires (CCG) mesurés avec tomographie par cohérence optique *swept-source* (SS-OCT), pour distinguer la neuropathie optique glaucomateuse de la non glaucomateuse (GON et NGON).

**Méthodes.** — Cette étude transversale a inclus 189 yeux de 189 patients, 133 présentant une GON et 56 une NGON. Le groupe NGON comprenait la neuropathie optique ischémique, compressive, toxique et centriale et traumatique, et la névrite optique. Des analyses bivariées de l'épaisseur de la CFNRp, CCG et des paramètres de la TNO ont été réalisées. Une analyse de régression logistique multivariée a été employée pour obtenir des variables prédictives, et l'AUROC a été calculée pour différencier le NGON du GON.

**Résultats.** — Les analyses bivariées ont retrouvé un amincissement de la CFNRp moyenne et du quadrant inférieur dans le groupe GON ( $p = 0,044$  et  $p < 0,01$ ), tandis que le NGON avait des quadrants temporaux plus fins ( $p = 0,044$ ). Des différences significatives entre GON et NGON ont été identifiées dans presque tous les paramètres topographiques de la TNO. Les patients atteints de NGON avaient une CCG supérieure plus mince ( $p = 0,015$ ), mais il n'y avait pas de différences significatives dans l'épaisseur globale et inférieure de la CCG. L'analyse de régression logistique multivariée a démontré que le ratio *cup*/disque (CDR) vertical, le volume de l'excavation et la CCG supérieure avaient une valeur prédictive indépendante pour différencier le GON du NGON. Le modèle prédictif de ces variables associées à la surface du disque et à l'âge a permis d'obtenir une AUROC = 0,944 (CI 95 % 0,898–0,991).

**Conclusion.** — La SS-OCT est utile pour distinguer les GON des NGON. Le CDR vertical, le volume de l'excavation et la CCG supérieure ont la valeur prédictive la plus élevée.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Optic nerve atrophy may be the only fundoscopic sign of many diseases affecting the optic nerve. Glaucomatous optic neuropathy (GON) is the most prevalent, and although elevated intraocular pressure (IOP) is the main risk factor, between 30 and 90% of GON are classified as

normal-tension glaucoma (NTG), depending on ethnicity [1]. Among the neuro-ophthalmological causes affecting the optic nerve, we found compressive, ischemic, inflammatory, toxic-nutritional, hereditary, traumatic, and infiltrative [2].

Glaucomatous and non-glaucomatous optic neuropathies (NGON) involve retinal ganglion cells loss and subsequent retinal nerve fiber layer (RNFL) thinning, but both groups

classically differ in that GON shows cupping of the optic nerve head (ONH) while in neuro-ophthalmologic optic neuropathies the ONH is pale without cupping. However, some NGON may present with optic disc cupping, such as those associated with compressive lesions, anterior ischemic optic neuropathy (AION), hereditary optic neuropathy, and demyelinating optic neuritis [3]. Because of this, sometimes establishing the cause of optic neuropathy can be challenging, especially in eyes with IOP normal values. There are reports of optic neuropathies secondaries to intracranial compression that mimic glaucomatous optic disc changes and resulted in misdiagnosis [4,5].

Optic coherence tomography (OCT) is a non-invasive imaging technique that provides quantitative information on the peripapillary RNFL (pRNFL) and the morphology of the optic disc. Several reports have evaluated the pattern of pRNFL thinning in different causes of optic neuropathy [6], but it does not appear to discriminate between GON and NGON [7]. Recent studies have reported that topographic optic disc parameters, like the measurement of the minimum rim width at Bruch's Membrane Opening (BMO-MRW), provide an objective quantitative measure of cupping [8,9], and allow to distinguish between GON and some causes of NGON [7,10]. As more than 50% of the entire retinal ganglion cell population are in the macula, more recently automated segmentation of the macular ganglion cell layer (GCL) thickness can be performed and is less influenced than overall retinal macular thickness by comorbid macular disease [11]. Macular GCL analysis seems more sensitive than pRNFL analysis in the detection of optic nerve neuropathy [12].

The purpose of this study is to evaluate all the parameters of the optic disc and macular GCL obtained by swept-source OCT (SS-OCT) to assess whether they help us to discriminate between glaucomatous and neuro-ophthalmologic optic neuropathy. In the current study, we compare the ONH topographic parameters and the pattern of pRNFL and macular GCL thinning, in eyes with high-tension glaucoma and eyes with several causes of non-glaucomatous optic neuropathy to identify the OCT variables with the highest predictive value.

## Subjects and methods

This single-center retrospective cross-sectional study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Parc de Salut Mar Hospital of Barcelona and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from each participant.

We reviewed the electronic medical records of consecutive patients with optic atrophy who attended the neuro-ophthalmology unit of Barcelona Parc de Salut Mar Hospital between July 2019 and October 2021, and consecutive glaucoma patients who visited the Glaucoma unit of the same hospital in the same period.

## Inclusion criteria

Inclusion criteria for patients with NGON were the following: non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) required documented previous painless disc swelling, stabilized visual field defect, a disc at risk in the fellow

eye, and normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein if the patient was over 50-years-old. Optic neuritis required a previous clinical history consistent with demyelinating optic neuritis in patients diagnosed with multiple sclerosis. Compressive optic neuropathy (CON) was caused by a brain tumor or vascular lesion confirmed by cranial magnetic resonance imaging (MRI). Toxic-nutritional optic neuropathy required a supported clinical history with an identifiable toxic or nutritional deficiency factor and a normal MRI. Traumatic optic neuropathy required previous trauma unequivocally related to the onset of clinical symptoms. Optic atrophy secondary to idiopathic intracranial hypertension (IIH) required previously documented papilledema and diagnosis confirmed by MRI, MR angiography (MRA), and lumbar puncture. All patients had a confirmed diagnosis by an experienced neuro-ophthalmologist at the time of enrollment.

Glaucoma subjects had a clinical diagnosis confirmed by a glaucoma sub-specialist and their inclusion criteria were the following: a) progressive optic disc change with a vertical cup-to-disc ratio > 0.6, asymmetry of excavation > 0.2 or the presence of focal thinning, notching, or disc hemorrhage; b) reproducible pathologic visual field (VF) compatible with the ONH appearance; and c) documented IOP greater than 22 mmHg.

## Exclusion criteria

Exclusion criteria were as follows: (1) high myopia defined as less than -6.0 diopters (D); (2) astigmatism greater than 3D; (3) ONH congenital anomalies such as tilted disc, presence of myelin fibers, or ONH drusen; (4) any other ophthalmic disease except the one specified by each group, like advanced diabetic retinopathy, affecting the visual fields or the OCT values; (5) a history of intraocular surgery except for uncomplicated cataract surgery in both groups and glaucoma surgery in GON subjects; and (6) missing OCT data, errors in automated segmentation, and low-quality OCT images. Additionally, any NGON subject with documented IOP > 21 mmHg was excluded as well as patients with a diagnosis of NTG.

## Clinical examinations and optical coherence tomography scanning

All subjects underwent complete ophthalmologic examination, including best-corrected visual acuity (BCVA), IOP measurement by Goldmann applanation tonometry, slit-lamp biomicroscopy, and dilated fundus examination. 24-2 SITA Humphrey Visual Field was performed within 6 months from the date that OCT was carried out. All participants underwent OCT measurements with the swept-source (SS)-OCT device (DRI Triton; Topcon, Tokyo, Japan). The SS-OCT incorporates a light source at 1.050 nm and operates at a speed of 100,000 A-scans per second. pRNFL thickness and optic disc measurements were made using the 6 × 6 mm disc mode. RNFL is measured in the peripapillary region with circular scans of 3.5 mm diameter centered around the ONH which are shown in a temporal-superior-nasal-inferior-temporal (TSNIT) orientation and are compared to age-matched controlled individuals. The evaluated pRNFL parameters were total and four sector thicknesses: superior,

inferior, temporal, and nasal. Disc topography parameters are determined at the reference plane height of 120 microns from the retinal pigment epithelium (RPE) plane. The evaluated parameters were disc area, cup area, rim area, cup/disc (C/D) area ratio, linear cup-to-disc ratio (CDR), vertical CDR, cup volume, and rim volume. The macular data measurements were made with a 6 × 6 mm scan area centered on the fovea. In the SS-OCT report, the macular ganglion cell complex, represented as GCL++, is divided into macular RNFL (mRNFL) and GCL+, which represents ganglion cell bodies in the ganglion cell layer and ganglion cell dendrites in the inner plexiform layer (mGCIPL). All values are compared to age-matched controlled individuals as well. The evaluated macular parameters were GCL++ and GCL+ average thickness and two sector thicknesses: superior and inferior. The SS-OCT was performed by trained technicians. Interoperator variability in this procedure was considered non-existent. Only good-quality scans were selected for the study.

Only one eye for each patient was included in the study. If both eyes were eligible, one eye was randomly selected for analysis.

### Statistical analysis

All calculations were performed with the IBM SPSS Statistics software, version 26.

Categorical variables were expressed using numbers and percentages and continuous variables were presented as mean ± standard deviation (SD). The normality of continuous variables was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. In the comparative analyses of variables between GON and NGON groups, differences in categorical variables were evaluated by  $\chi^2$  test. Continuous variables were assessed by using Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U*-test. *P*-values < 0.05 were considered significant.

Multivariable logistic regression analysis was employed to obtain predictor variables from OCT values, considering NGON and GON diagnosis as the dependent variables.

In addition, performance indicators including receiver operating characteristics (ROC) curves and area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) were calculated to differentiate between NGON and GON. The cutoff point was calculated as the point with the best sensitivity-specificity balance.

## Results

### Patient characteristics

We reviewed the electronic medical records of 351 patients with glaucoma and 75 patients with neuro-ophthalmic optic atrophy. Finally, a total of 189 eyes of 189 patients were included in the analysis. One hundred thirty-three patients had glaucoma and 56 had neuro-ophthalmological diseases distributed as follows: 20 had NAION, 15 had demyelinating optic neuritis, 12 had CON, 5 had toxic-nutritional optic neuropathy, 2 had traumatic optic neuropathy, and 2 had optic neuropathy secondary to idiopathic intracranial hypertension. Of the 12 patients with CON, five were from

patients with pituitary macroadenomas, four from patients with intracranial meningiomas, one from a patient with a metastatic tumor, one from a patient with an arachnoid cyst, and one from a patient with vascular compression.

Recruitment in the GON group was limited to patients with high tension glaucoma rather than NTG because the latter has a higher percentage of misdiagnosis reported [4].

Table 1 summarizes the comparison of descriptive characteristics between the two groups. We found glaucoma patients to be significantly older and to have more pseudophakic eyes than the NGON group. Both groups had no significant differences in visual acuity or visual field damage based on mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD), therefore both groups were homogeneous in terms of functionality.

### Comparison of variables between the GON and NGON groups

Table 2 shows bivariate analyses of OCT parameters in GON and NGON groups. As for the pRNFL, we found significant differences in total, inferior, and temporal values. The overall pRNFL was thinner in the glaucoma group (*P* = 0.044) and it was also the inferior quadrant (*P* < 0.001). Patients with NGON had significantly thinner temporal quadrants (*P* = 0.044). Significant differences were identified in almost all the topographic parameters of the optic disc. Glaucoma patients had smaller disc area (*P* = 0.037) and larger cup area (*P* < 0.001), C/D area ratio (*P* < 0.001), linear CDR (*P* < 0.001), vertical CDR (*P* < 0.001), and cup volume (*P* < 0.001). NGON patients had larger disc area, rim area (*P* < 0.001), and rim volume (*P* < 0.001). Regarding the macular GCL analysis, patients with non-glaucomatous optic neuropathies had thinner superior GCL+ (*P* = 0.015) and superior GCL++ (*P* = 0.015). There were no significant differences in GCL+ and GCL++ overall thickness and GCL+ and GCL++ inferior thickness.

### Predictor variables from OCT values

Multivariable logistic regression analysis was employed to assess the performance in discriminating GON from NGON. Stepwise selection from candidate variables was performed, and the independent predictor variables obtained were age, disc area, vertical CDR, cup volume, and superior CG+ (Table 3). Age, vertical CDR, cup volume, and superior CG+ had an inverse relationship with the diagnosis of NGON. The disc area value had a positive relationship with the diagnosis of NGON. Therefore, the higher the value of age and OCT variables vertical CDR, cup volume, and superior CG+, the lower the probability of having NGON, and a larger disc area increases the probability of NGON.

ROC analysis of the multivariable logistic regression model revealed an AUC of 0.944 (CI 95% 0.898–0.991) (Fig. 1). A cut-off point of the predicted probability for this model of 0.688 would achieve a sensitivity of 71% with a specificity of 90%.

**Table 1** Comparison of descriptive characteristics between the two groups.

	GON n = 133	NGON n = 56	P
Age (years)	71.75 ± 11.68	57.30 ± 16.25	< 0.001
Gender (female/male)	56/77	29/27	0.222
Pseudophakia	80	7	< 0.001
Visual acuity, logMAR	0.25 ± 0.45	0.46 ± 0.63	0.178
MD (dB)	−12.62 ± 9.06	−12.31 ± 8.78	0.865
PSD	7.44 ± 3.69	8.13 ± 4.36	0.301

GON: glaucomatous optic neuropathy; NGON: non-glaucomatous optic neuropathy; MD: mean deviation; PSD: pattern standard deviation.

**Table 2** Comparison of OCT parameters between the two groups.

Parameters	GON	NGON	P-values
Total pRNFL (μm)	68.13 ± 12.23	72.25 ± 13.97	0.044
Superior pRNFL (μm)	75.83 ± 18.47	80.80 ± 22.25	0.145
Inferior pRNFL (μm)	73.87 ± 17.23	90.39 ± 23.59	< 0.001
Nasal pRNFL (μm)	65.71 ± 15.15	65.27 ± 16.59	0.538
Temporal pRNFL (μm)	57.08 ± 15.69	52.07 ± 15.62	0.044
Disc area (mm <sup>2</sup> )	2.14 ± 0.40	2.28 ± 0.41	0.037
Cup area (mm <sup>2</sup> )	1.58 ± 0.53	0.98 ± 1.41	< 0.001
Rim area (mm <sup>2</sup> )	0.56 ± 0.42	1.30 ± 0.54	< 0.001
C/D area ratio	0.74 ± 0.19	0.42 ± 0.22	< 0.001
Linear CDR	0.85 ± 0.12	0.63 ± 0.18	< 0.001
Vertical CDR	0.89 ± 0.11	0.65 ± 0.18	< 0.001
Cup volume (mm <sup>3</sup> )	0.44 ± 0.30	0.15 ± 0.16	< 0.001
Rim volume (mm <sup>3</sup> )	0.09 ± 0.12	0.35 ± 0.27	< 0.001
GCL+ superior (μm)	54.07 ± 7.87	51.08 ± 7.50	0.015
GCL+ inferior (μm)	52.49 ± 6.91	52.28 ± 7.73	0.568
GCL+ total (μm)	53.24 ± 7.06	51.68 ± 6.76	0.187
GCL++ superior (μm)	78.08 ± 13.30	72.58 ± 14.49	0.015
GCL++ inferior (μm)	74.81 ± 12.64	78.42 ± 14.92	0.173
GCL++ total (μm)	76.50 ± 11.76	74.32 ± 15.97	0.562

GON: glaucomatous optic neuropathy; NGON: non-glaucomatous optic neuropathy; pRNFL: peripapillary retinal nerve fiber layer; CDR: cup-to-disc ratio; GCL+: macular ganglion cell layer and inner plexiform layer (mGCIPL); GCL++: macular RNFL and mGCIPL.

**Table 3** Multivariable logistic regression model.

	Coefficient	P-value	OR
Age	−0.87	< 0.001	0.917 (0.878–0.957)
Disc area	2.151	0.003	8.595 (2.129–34.700)
Vertical CDR	−8.272	0.005	0.00026 (0.000–0.078)
Cup volume	−4.252	0.029	0.014 (0.000–0.651)
Superior CG+	−0.142	< 0.001	0.868 (0.008–0.942)

OR: odds ratio; CDR: cup-to-disc ratio; GCL+: macular ganglion cell layer and inner plexiform layer (mGCIPL). OR are given with their 95% confidence interval. Age, vertical CDR, cup volume, and superior CG+ had an inverse relationship with the diagnosis of NGON. The disc area value had a positive relationship with the diagnosis of NGON.

## Discussion

In this study, we evaluated the capacity of several quantitative parameters of the optic disc and macular layers

obtained by SS-OCT to discriminate glaucomatous optic neuropathy from non-glaucomatous optic neuropathy. Among all of them, vertical CDR, cup volume, and superior mGCIPL (GC+), provided predictive value for differentiating GON from NGON. Patients with glaucoma have larger vertical

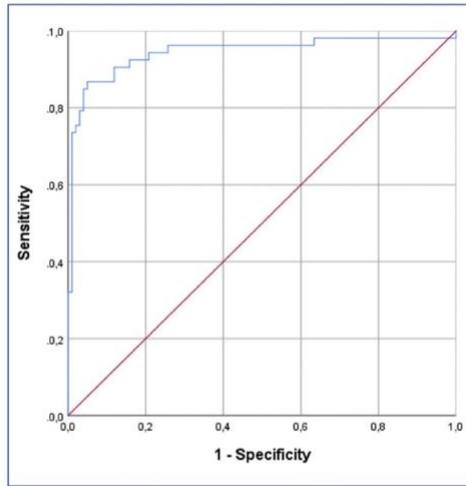


Figure 1. Receiver operator characteristic (ROC) and area under the curve (AUC) from multivariable logistic model for the prediction of NGON vs. GON.

CDR and cup volume, and patients with NGON have lower superior mGCIPL thickness.

Although glaucoma is the main cause of optic disc cupping and is the most prevalent optic neuropathy, non-glaucomatous optic neuropathies can mimic glaucoma, especially when IOP is in the normal range. The most reported causes of non-glaucomatous disc cupping are ischemic, compressive, and hereditary optic neuropathies [3,13,14]. Because of this, discriminating GON from NGON can be challenging in certain cases, even for experienced observers [15], and avoiding misdiagnosis is important since it may have serious implications, such as a late diagnosis of a brain tumor.

Several reports have investigated objective and quantitative methods to differentiate glaucoma from other causes of optic neuropathy [8,16]. Since the implementation of OCT in routine clinical practice, RNFL thickness and ONH parameters have been evaluated for their discriminative capability in the different causes of optic neuropathy. In our study, overall pRNFL was thinner in the GON group but had no predictive value, in line with other studies, since global pRNFL thickness is affected in all causes of optic neuropathy [6]. For a similar average RNFL, Gupta et al. [17] found that patients with non-glaucomatous optic nerve cupping had lower nasal and temporal pRNFL thickness compared to patients with glaucomatous optic nerve cupping. Danesh Meyer et al. [18] compared patients with open angle glaucoma (OAG) and CON, and concluded that the temporal optic nerve sector, more specifically the 3 o'clock hour pRNFL, may help to differentiate between these two groups. In our study, we found that the inferior quadrant of pRNFL was thinner in the GON group. This is consistent with glaucoma pathogenesis, which preferentially affects the vertical RNFL thickness. The NGON group had lower temporal RNFL

thickness, also consistent with causes in this group affecting the macular papillary bundle. These findings have been documented in previous reports [19]. However, the multivariable logistic regression analysis of our study failed to identify any RNFL sector as a predictor between GON and NGON.

In the present study, ONH morphologic parameters related to the enlargement of the cup and the neuroretinal rim thickness appeared to be the most important in differentiating glaucoma from NGON. Patients with GON had larger cup area, cup volume, C/D area ratio, linear CDR, and vertical CDR, whereas patients with NGON had larger disc area, rim area, and rim volume. Vertical CDR and cup volume were found to be predictive values to discriminate between NGON and GON. These results were in line with other studies [18]. Vertical CDR has been found to be of high diagnostic accuracy in glaucoma [20].

New morphologic ONH parameters are emerging for glaucoma diagnosis and may be useful in differentiating GON from NGON. In a consecutive clinic-based study of 27 patients with NTG and 54 with NGON including ischemic optic neuropathy, previous optic neuritis, and compressive and inherited optic neuropathies, Leaney et al. [7] found that ONH cupping quantified by the measure of minimum rim width at Bruch's Membrane Opening (BMO-MRW) effectively differentiated between NTG and NGON, with a high level of sensitivity and specificity. The diagnostic utility of OCT for imaging different aspects of the lamina cribrosa and peripapillary choroidal thickness is promising [21–24]. Fard et al. [25] observed deeper anterior laminar depth in glaucoma than in non-glaucomatous cupping after adjusting for choroidal thickness. However, some of the topographic ONH features studied in these reports are manually obtained and are difficult to apply in daily clinical practice [21]. Moreover, they may not be interchangeable between different OCT devices [26,27]. To our knowledge, there are few studies like ours that evaluate the discriminative ability between GON and NGON of the SS-OCT device with automated measurements, which are easier to apply to daily clinical examination.

Macular ganglion cell complex thickness has been studied in glaucoma patients [28,29] and in different causes of NGON [12,30–33], suggesting a more accurate discriminative value in optic neuropathy with respect to traditional pRNFL thickness [34–36]. According to our results, superior mGCIPL (CG+) and mRNFL + mGCIPL (CG++) were significantly thinner in the NGON group, and superior mGCIPL thinning had a predictive value for the diagnosis of NGON. Xiao et al. [19] compared mGCIPL between early GON and NGON with comparable average pRNFL loss. They found that the average mGCIPL of the NGON group was significantly thinner, especially in the superonasal and inferonasal sectors, while in the early GON group, the largest reduction was in the inferotemporal and inferior sectors. Lee et al. [37] describe the raphe sign (a straight line longer than one-half of the length between the inner and outer annulus in the temporal elliptical area of the mGCIPL thickness map), as a promising tool for discrimination of glaucomatous from non-glaucomatous optic neuropathy. There is variability in the patterns of mGCC thickness sectors used in the different studies; we evaluated a simpler sectoring of the GCC from the SS-OCT device: superior, inferior, and overall thickness.

Even so, our results confirm the usefulness of GC analysis as a complementary OCT study to discriminate between GON and NGON.

Our logistic regression model results also included age and disc area. Regarding age, it is well known that glaucoma is more prevalent in the older population, and some neuro-ophthalmologic etiologies, like demyelinating neuritis, are more prevalent in younger populations. The disc area was smaller in the GON group, and this parameter turned out to have a predictive value. Assessment of the optic disc size is important as the neuroretinal rim and the optic cup vary with it. The logistic regression analysis allowed us to adjust the results by disc area to avoid this effect, and the same was done with age. The influence of disc size on glaucoma pathogenesis remains controversial [38]; some studies have found a positive correlation between disc area and glaucoma, and others, like us, found greater glaucoma susceptibility in smaller discs [39]. However, our results can be partly explained by the fact that patients with high myopia and therefore larger optic discs were excluded. As for the NGON group, only NAION has been related to a smaller disc size in OCT. The fact that the NGON group includes several other causes in addition to AION may justify our result.

Several limitations need to be considered in our study. First, while these results may assist in differentiating GON from NGON in conjunction with other clinical factors, the study was underpowered to identify differences among specific NGON subtypes. However, we have included the most frequent causes of NGON, similar to what has been reported in other studies [7,17,25,37]. Further larger datasets may help to identify OCT features that assist in differentiating each of the NGON causes. Second, in the GON group, we included only patients with high-tension glaucoma and excluded patients with NTG, who are often considered to have more similarity to the appearance of non-glaucomatous optic neuropathy. Although previous reports have not found differences in optic disc morphology with OCT in these 2 groups of glaucoma patients [18], our results might not be generalizable to the NTG population. Third, we included patients with advanced stages of optic neuropathy in both groups, in whom severe involvement of some OCT parameters may affect their discriminative ability.

In conclusion, this study confirms that SS-OCT is useful as an additional test in the clinical setting to discriminate glaucoma from non-glaucomatous optic neuropathy. Among all the parameters, vertical CDR, cup volume, and superior mGCIPL have the highest predictive value.

## Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

## References

- [1] Lee JWY, Chan PP, Zhang X, Chen LJ, Jonas JB. Latest developments in normal-pressure glaucoma: diagnosis, epidemiology, genetics, etiology, causes and mechanisms to management. *Asia Pac J Ophthalmol* 2019;8:457–68.
- [2] Lee A, Chau F, Golnik K, Kardon R, Wall M. The diagnostic yield of the evaluation for isolated unexplained optic atrophy. *Ophthalmology* 2005;112:757–9.
- [3] Torres Dias D, Ushida M, Battistella R, Dorairaj S, Prata TS. Neuro-ophthalmological conditions mimicking glaucomatous optic neuropathy: analysis of the most common causes of misdiagnosis. *BMC Ophthalmol* 2017;17:2.
- [4] Ahmed IIK, Feldman F, Kucharczyk W, Trope GE. Neuroradiologic screening in normal-pressure glaucoma: study results and literature review. *J Glaucoma* 2002;11:279–86.
- [5] Fraser CL, White AJR, Plant GT, Martin KR. Optic nerve cupping and the neuro-ophthalmologist. *J Neuroophthalmol* 2013;33:377–89.
- [6] Pasol J. Neuro-ophthalmic disease and optical coherence tomography: glaucoma look-alikes. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:124–32.
- [7] Leaney JC, Nguyen V, Miranda E, Barnett Y, Ahmad K, Wong S, et al. Bruch's membrane opening minimum rim width provides objective differentiation between glaucoma and non-glaucomatous optic neuropathies. *Am J Ophthalmol* 2020;218:164–72.
- [8] Reis ASC, O'Leary N, Yang H, Sharpe GP, Nicoletta MT, Burgoyne CF, et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1852.
- [9] Chauhan BC, O'Leary N, AlMobarak FA, Reis ASC, Yang H, Sharpe GP, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography – derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology* 2013;120:535–43.
- [10] Resch H, Mitsch C, Pereira I, Schwarzhans F, Wasserman L, Hommer A, et al. Optic nerve head morphology in primary open-angle glaucoma and non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy measured with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e1018–24.
- [11] Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular ganglion cell – inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain – optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8323.
- [12] Vuong LN, Hedges TR. Ganglion cell layer complex measurements in compressive optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:573–8.
- [13] Fournier AV, Damji KF, Epstein DL, Pollock SC. Disc excavation in dominant optic atrophy. *Ophthalmology* 2001;108:1595–602.
- [14] Qu Y, Wang YX, Xu L, Zhang L, Zhang J, Zhang J, et al. Glaucoma-like optic neuropathy in patients with intracranial tumours. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e428–33.
- [15] O'Neill EC, Danesh-Meyer HV, Kong GXY, Hewitt AW, Coote MA, Mackey DA, et al. Optic disc evaluation in optic neuropathies. *Ophthalmology* 2011;118:964–70.
- [16] Nakano E, Hata M, Oishi A, Miyamoto K, Uji A, Fujimoto M, et al. Quantitative comparison of disc rim color in optic nerve atrophy of compressive optic neuropathy and glaucomatous optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:1609–16.
- [17] Gupta PK, Asrani S, Freedman SF, El-Dairi M, Bhatti MT. Differentiating glaucomatous from non-glaucomatous optic nerve cupping by optical coherence tomography. *Open Neurol J* 2011;5:1–7.
- [18] Danesh-Meyer HV, Yap J, Frampton C, Savino PJ. Differentiation of compressive from glaucomatous optic neuropathy with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2014;121:1516–23.
- [19] Xiao H, Liu X, Lian P, Liao LL, Zhong YM. Different damage patterns of retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer between early glaucoma and non-glaucomatous optic neuropathy. *Int J Ophthalmol* 2020;13:893–901.

- [20] Richter GM, Zhang X, Tan O, Francis BA, Chopra V, Greenfield DS, et al. Regression analysis of optical coherence tomography disc variables for glaucoma diagnosis. *J Glaucoma* 2016;25:634–42.
- [21] Takusagawa HL, Hogue A, Junk AK, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, Chen TC. Swept-source OCT for evaluating the lamina cribrosa. *Ophthalmology* 2019;126:1315–23.
- [22] Fard MA, Afzali M, Abdi P, Chen R, Yaseri M, Azaripour E, et al. Optic nerve head morphology in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy compared to open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:4632.
- [23] Kucukevcioglu M, Ayyildiz O, Aykas S, Gokce G, Koylu MT, Ozgonul C, et al. Retinal nerve fiber layer and peripapillary choroidal thicknesses in non-glaucomatous unilateral optic atrophy compared with unilateral advanced pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res* 2017;42:302–6.
- [24] Hata M, Miyamoto K, Oishi A, Makiyama Y, Gotoh N, Kimura Y, et al. Comparison of optic disc morphology of optic nerve atrophy between compressive optic neuropathy and glaucomatous optic neuropathy. *PLoS One* 2014;9:e112403.
- [25] Fard MA, Moghimi S, Sahraian A, Ritch R. Optic nerve head cupping in glaucomatous and non-glaucomatous optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2019;103:374–8.
- [26] Chen TC, Hogue A, Junk AK, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, Takusagawa HL, et al. Spectral-domain OCT: helping the clinician diagnose glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2018;125:1817–27.
- [27] Yapp M, Rennie G, Hennessy MP, Kalloniatis M, Zangerl B. The impact of optic nerve and related characteristics on disc area measurements derived from different imaging techniques. *PLoS One* 2018;13:e0190273.
- [28] Hou H, Moghimi S, Proudfoot JA, Ghahari E, Penteado RC, Bowd C, et al. Ganglion cell complex thickness and macular vessel density loss in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2020;127:1043–52.
- [29] Larrosa JM, Moreno-Montañés J, Martínez-de-la-Casa JM, Polo V, Velázquez-Villoria Á, Berrozpe C, et al. A diagnostic calculator for detecting glaucoma on the basis of retinal nerve fiber layer, optic disc, and retinal ganglion cell analysis by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6788.
- [30] Jiang J, Wang Z, Chen Y, Li A, Sun C, Sun X. Patterns of retinal ganglion cell damage in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy assessed by swept-source optical coherence tomography. *J Neuroophthalmol* 2021;41:37–47.
- [31] Santorini M, Ferreira De Moura T, Barraud S, Litré CF, Brugniart C, Denoyer A, et al. Comparative evaluation of two SD-OCT macular parameters (GCC, GCL) and RNFL in chiasmal compression. *Eye Brain* 2022;14:35–48.
- [32] Chen JJ, Costello F. The role of optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. *Ann Eye Sci* 2018;3 [35–35].
- [33] Corajevic N, Larsen M, Rönnbäck C. Thickness mapping of individual retinal layers and sectors by spectralis SD-OCT in autosomal dominant optic atrophy. *Acta Ophthalmol* 2018;96:251–6.
- [34] Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L, Iodice CM, Perdicchi A. Ganglion cell complex analysis in glaucoma patients: what can it tell us? *Eye Brain* 2020;12:33–44.
- [35] Lee EJ, Yang HK, Kim TW, Hwang JM, Kim YH, Kim CY. Comparison of the pattern of retinal ganglion cell damage between patients with compressive and glaucomatous optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7012.
- [36] Tieger MG, Hedges TR, Ho J, Erlich-Malona NK, Vuong LN, Athappilly GK, et al. Ganglion cell complex loss in chiasmal compression by brain tumors. *J Neuroophthalmol* 2017;37:7–12.
- [37] Lee J, Kim YK, Ha A, Kim YW, Baek SU, Kim JS, et al. Temporal raphe sign for discrimination of glaucoma from optic neuropathy in eyes with macular ganglion cell – inner plexiform layer thinning. *Ophthalmology* 2019;126:1131–9.
- [38] Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, Weinreb RN. Optic disk size and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2007;52:32–49.
- [39] Tekeli O, Savku E, Abdullayev A. Optic disc area in different types of glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2016;9:1134–7.